

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
IMECC

TESE DE MESTRADO

VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

Autor: Sonia Hilst Ribeiro

Orientador: Prof. Dr. JOSÉ FERREIRA DE CARVALHO

Dezembro/1999

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE



VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

Este exemplar corresponde à redação final da dissertação devidamente corrigida e defendida por Sonia Hilst Ribeiro e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 02 de Dezembro de 1999



Prof. Dr. José Ferreira de Carvalho
Orientador

Banca Examinadora:

- 1 Prof. Dr. Ademir Petenate
- 2 Prof. Dr. Semíramis M. Domene
- 3 Prof. Dr. José Ferreira de Carvalho

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de MESTRE em QUALIDADE

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**

Ribeiro, Sonia Hilst

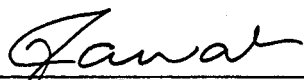
R353v Validação de processos / Sonia Hilst -- Campinas, [S.P. :s.n.],
1999.

Orientador : José Ferreira de Carvalho

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Validação de método. 2. Qualidade. 3. Processos. I. Carvalho,
José Ferreira de. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

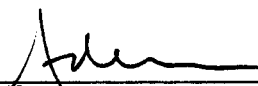
Dissertação de Mestrado defendida em 02 de dezembro de 1999 e aprovada
pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



Prof (a). Dr (a). JOSÉ FERREIRA DE CARVALHO



Prof (a). Dr (a). SEMIRAMIS MARTINS ALVARES DOMENE



Prof (a). Dr (a). ADEMIR JOSÉ PETENATE

Agradecimento

Obrigado,

SENHOR,

Porque és meu Amigo, e..

porque sempre comigo, Tu estás a falar...

no perfume das flores, na harmonia das cores,

*e porque, em todas as situações, Tu és a sombra que abriga, a brisa
amiga que inspira e fortalece.*

Te agradeço e Te peço que ilumine com a Sua Luz e acolha com a Sua Paz, cada uma das pessoas amigas que de uma maneira ou de outra contribuíram para que este trabalho pudesse ser concluído.

Em especial, ao Flávio, Maria Rita e Marina.

Sonia Hilst Ribeiro

2 de Dezembro de 1999

RESUMO

A qualificação ou caracterização de processos produtivos, seguida da validação, será apresentada neste trabalho como uma ferramenta para o gerenciamento efetivo de um processo, que deve ser visto como parte da estratégia de sucesso de negócio em uma indústria.

Esse sistema pode ser utilizado para qualquer tipo de processo, desde que sejam feitas as adequações necessárias ao nível de qualidade requerido. O sistema aqui abordado contempla os requisitos necessários para os processos de fabricação de produtos farmacêuticos e / ou *medical devices*, cujas exigências são especificadas pelo FDA.

O trabalho apresentado segue o seguinte esquema:

Caracterização do sistema de medidas que, para processos farmacêuticos, significa validação do sistema analítico e da metodologia analítica. Como é possível perceber, sem o conhecimento da qualidade do sistema de medidas, é impossível separar o sinal do processo do erro normalmente presente em qualquer sistema de medidas.

Validação do processo, que inclui a qualificação da instalação, da operação e do desempenho dos equipamentos e, em seguida, validação de processo e produto. Esta etapa é também um requisito do FDA e visa assegurar a estabilidade de produção, eliminando-se todas as fontes de variabilidade devido a causas assinaláveis. É a etapa de caracterização do processo em que todo o processo deve ser contemplado e documentado, de forma especificada, pelo FDA. A estabilidade do processo é determinada nesta etapa e documentada para referência futura. As próximas etapas seriam otimização do processo e validação de limpeza. Otimização é a fase em que as variáveis do processo são estudadas, e seus efeitos avaliados para buscar as alterações que forneçam melhor resposta com menor custo e em menor tempo. E a "validação de limpeza", que previne a contaminação cruzada. Estes dois últimos itens não foram incluídos neste trabalho por serem ambos assuntos tão extensos que justificariam um outro trabalho de tese.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO	12
CAPÍTULO 2. SISTEMA ANALÍTICO	14
2.1 O Processo de Validação do Sistema Analítico	14
2.2 Qualificação do Sistema Analítico	16
2.2.1 Qualificação da Instalação - QI	17
2.2.2 Qualificação da Operação - QO	18
2.2.3 Qualificação do Desempenho - QP	18
CAPÍTULO 3. VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA	19
3.1. Exatidão	22
3.2. Linearidade e Amplitude (<i>Range</i>)	23
3.3. Precisão	25
3.3.1 Repetibilidade	27
3.3.2 Precisão Intermediária	27
3.3.3 Reprodutibilidade	28
3.4. Especificidade	30
3.5. Limite de Detecção Qualitativa e Quantitativa	31
3.5.1 Limite de Detecção Qualitativa:	31
3.5.2 Limite de Detecção Quantitativa:	31
3.6. Robustez	32
3.7. Adequabilidade do Sistema (<i>System Suitability</i>)	34

3.7.1 Resolução (R_s)	35
3.7.2 Pratos Teóricos (N)	35
3.7.3 Repetibilidade (RSD)	35
3.7.4 Fator de Cauda (T)	36
3.7.5 Fator de Capacidade (k')	36
3.8. Capabilidade da Medida	37
3.9. Protocolo de Validação	38
3.9.1 Definição dos Parâmetros a Serem Investigados	38
3.9.2 Definição do Protocolo.	39
3.10. Transferência de Método e Revalidação	42
3.11. Exemplos de aplicação	42
3.11.1 Determinação da Exatidão:	43
3.11.2 Linearidade, precisão e exatidão em um só experimento	44
3.11.3 Determinação de Repetibilidade	51
3.11.4 Precisão intermediária	52
3.11.5 Reprodutibilidade	56
CAPÍTULO 4. VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	59
4.1. Definição e Objetivo	60
4.2. Requisitos do FDA (<i>cGMP</i>)	60
4.2.1 Histórico	60
4.2.2 Conceitos Gerais	61
4.3. Tipos de Validação	63
4.3.1. Validação Prospectiva	63
4.3.2 Validação Simultânea (<i>concurrent</i>).	64
4.3.3 Validação Retrospectiva.	65
4.4. Estágios de Validação	66
4.4.1 Desenvolvimento do Projeto e o Processo de Validação	67
4.4.2 Os Sete Estágios de Desenvolvimento	68
4.5. Elementos de Validação	77
4.5.1 Qualificação da Instalação / QI	78
4.5.2 Qualificação da Operação / QO	78

4.5.3 Qualificação do Desempenho do Processo / QP	79
4.5.4 Validação do Processo e Produto / VP	79
4.6. Documentação de Validação	80
4.6.1 Plano-Mestre (MP)	80
4.6.2 Protocolo	81
4.6.3 Relatório	81
4.6.4 Procedimento de Operação Padrão para Validação / POP	82
4.6.5 Manutenção da Validação	89
4.7. Ferramentas para Validação	91
CAPÍTULO 5. COMENTÁRIOS / CONCLUSÕES	92
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
ÍNDICE REMISSIVO	98

Índice de Figuras

Figura 1.O processo de validação do sistema analítico	15
Figura 2. Esquema de validação de sistemas analíticos	16
Figura 3. Adequabilidade do sistema	36
Figura 4. Range chart	53
Figura 5. Average Chart.	54
Figura 6. Diagrama do experimento	56
Figura 7. Estudo interlaboratorial	58
Figura 8. Esquema de validação prospectiva	64
Figura 9. Esquema de validação Retrospectiva	66
Figura 10. Ferramentas para validação de processos	91

Índice de Tabelas

Tabela 1 .Requisitos para validação de metodologia analítica	20
Tabela 2.Robustez	33
Tabela 3. Parâmetros requeridos para validação de acordo com o tipo do método	39
Tabela 4 .Exemplo de protocolo para validação analítica	41
Tabela 5. Determinação de Exatidão	43
Tabela 6. Verificação de Linearidade, precisão e exatidão	44
Tabela 7. Análise de variancia	49
Tabela 8. Os sete estágios de desenvolvimento de um processo / produto	69
Tabela 9. Estágio 1	70
Tabela 10. Estágio 2	71
Tabela 11. Estágio 3	72
Tabela 12. Estágio 4	73
Tabela 13. Estágio 5	74
Tabela 14. Estágio 6	75
Tabela 15. Estágio 7	76

Capítulo 1. Introdução

A otimização de um processo produtivo depende essencialmente da sua caracterização, porque, para poder interferir efetivamente, o engenheiro deve primeiramente conhecer esse processo. Tal conhecimento estará invariavelmente baseado em informações retiradas do processo, ao longo de um determinado período.

As informações do processo são geradas, analisando-se as medidas oriundas do mesmo, obtidas pelos mais diversos sistemas de medição. Assim, os sistemas de medição são os olhos de que o engenheiro dispõe para avaliar um processo. É evidente a importância da qualidade da medida para que ela realmente traduza a real situação do processo em informações necessárias a um gerenciamento adequado do mesmo.

Um sistema de medição compreende o equipamento ou ferramenta utilizada na medida, o procedimento para a obtenção dessa medida, incluindo-se aqui a contribuição do operador, a técnica de *set-up*, os cálculos envolvidos, a técnica e a frequência de calibração.

A análise dos sistemas de medição é a avaliação da qualidade da informação, obtida por determinado sistema de medição, considerando que tantos fatores a afetam e que dessas informações depende a decisão acertada nos passos para a otimização de um processo. Esse estudo é feito através da caracterização da variabilidade da medida, comparação com sua tolerância e com a variabilidade do processo a ser medido, para garantir que o sinal do processo não seja obscurecido pelo ruído ou erro da medida.

A caracterização de um sistema de medidas é utilizada para estimar a variabilidade total ou o erro inerente ao processo de medição, fornecer informação sobre o tamanho e as fontes do erro, estimar a exatidão do resultado em relação ao valor tomado como verdadeiro, determinar a adequabilidade do sistema em relação ao processo que se quer medir, determinar os fatores principais a que o sistema de medição é suscetível e avaliar a estabilidade deste sistema de medição durante um período de tempo.

Para a indústria farmacêutica, a química analítica é o sistema de medição empregado e, para esse tipo de medição, a regra é garantir

informações acuradas e confiáveis, pois delas depende o desenvolvimento e a manufatura de produtos farmacêuticos, químicos ou alimentares. Os dados analíticos suportam os estudos de formulação, monitoram a estabilidade dos processos de fabricação e produtos formulados, bem como testam a qualidade do produto, liberando-o para utilização.

A qualidade do dado analítico é um fator crítico para o sucesso de um programa de desenvolvimento de matéria-prima, medicamento, alimento ou cosmético. O processo de desenvolvimento e caracterização da metodologia analítica empregada tem um impacto direto na qualidade da informação analítica.

Essa caracterização é denominada Qualificação do Sistema Analítico e contempla a Validação do Instrumental Analítico e a Validação de Métodos Analíticos. É a evidência documentada de que o instrumental e o método atendem aos requisitos para a análise a que se destinam, não obscurecendo o verdadeiro sinal do processo.

Uma vez concluído o trabalho de caracterização do sistema de medida, conhece-se seu erro e sua adequabilidade ao processo que se quer medir. Essa é a etapa que oferece ao engenheiro a acurácia das informações sobre o seu processo. Somente depois de concluída essa etapa é que o engenheiro poderá conhecer o seu processo de produção, avaliando-o com o sistema de medição já validado.

A partir desse ponto, o engenheiro dispõe de ferramentas de medição a fim de iniciar o procedimento para caracterizar, avaliar ou - como denominado pelo FDA - validar um processo produtivo, que consiste em duas fases principais.

A primeira fase é a etapa denominada coleta passiva dos dados. Nessa etapa, os dados do processo de produção em estudo são coletados e analisados quanto à estabilidade, através de cartas de controle, bem como de um estudo para verificar se o processo pode ser considerado sob controle do ponto de vista estatístico. As causas assinaláveis que possam estar presentes e evidenciadas nas cartas de controle são então identificadas e eliminadas. Após atingir o controle estatístico, faz-se o estudo do processo.

Todo o processo de validação do sistema de medição, e do processo produtivo deve ser contemplado, conduzido e documentado de forma especificada em protocolos e relatórios, seguindo procedimentos de operação padrão que são baseados em normas internacionais. Assim os procedimentos de operação padrão (POP) definem o que deve ser feito de forma generalizada, sendo cada caso individual planejado em seu protocolo com os respectivos critérios de aceitação e os resultados registrados em seus respectivos relatórios.

Esses procedimentos serão descritos a seguir.

Capítulo 2. Sistema Analítico

2.1 O Processo de Validação do Sistema Analítico

A Química analítica é uma ciência teórica e prática utilizada em um grande número de laboratórios, em diferentes formas, utilizando os mais diversos equipamentos instrumentais analíticos e diferentes métodos. Tais métodos são usualmente desenvolvidos, otimizados, validados, colaborativamente estudados e aplicados.

As compilações dos métodos aparecem em um grande número de compêndios que fornecem as diretrizes básicas para um desenvolvimento efetivo de métodos para as mais diversas finalidades.

Para métodos analíticos, os requisitos legais e mundialmente aceitos são baseados nas diretrizes do FDA (Food and Drug Administration, 1997) e na USP XIII (United States Pharmacopeia, 1995) e, mais recentemente, na ICH [International Conference on Harmonization, englobando União Européia, Japão e Estados Unidos (FDA)].

A ICH encaminhou novos desenvolvimentos nesse campo como resultado da Conferência Internacional de Harmonização para Requisitos Técnicos de Registros de produtos farmacêuticos destinados a humanos.

Duas diretrizes da ICH (Q2A, 1995 e Q2B, 1996) afetam especificamente o enfoque da validação de métodos analíticos. Atualmente a validação de métodos analíticos é parte de um processo mais completo e abrangente designado como processo de validação do sistema analítico.

O processo de validação do sistema analítico contempla diferentes aspectos, incluindo principalmente o instrumental analítico, atualmente

presente em laboratórios, quer sejam de desenvolvimento analítico ou de controle de qualidade.

A validação do sistema analítico é um processo que consiste em, no mínimo, quatro diferentes etapas, cada uma delas crítica ao sucesso total do processo: (1) validação de software, (2) qualificação/validação do equipamento analítico (3) validação do método e (4) adequação do sistema, representado na figura abaixo:



Figura 1.O processo de validação do sistema analítico
(Shwartz e Krull, 1997)

Neste trabalho, enfocaremos três etapas desse processo de validação, a saber, hardware, métodos e adequação do sistema. Neste capítulo, falaremos apenas da instrumentação analítica e, no capítulo seguinte, dos métodos e adequação do sistema.

2.2 Qualificação do Sistema Analítico

Antes de se dedicar ao trabalho de desenvolver e, posteriormente, validar um método analítico, é necessário investir algum tempo e energia para avaliar se o sistema instrumental analítico está ele próprio qualificado.

A qualificação do sistema analítico é a parte do processo de validação que verifica o equipamento e seu desempenho, antes que ele seja considerado disponível para a utilização em análise.

Se a etapa de qualificação não foi concluída e um problema é detectado posteriormente, durante a utilização do equipamento, será mais difícil e demorado identificar a causa do problema para solucioná-lo. A figura 2 mostra o esquema e as etapas que compõem um processo de validação de um sistema analítico.

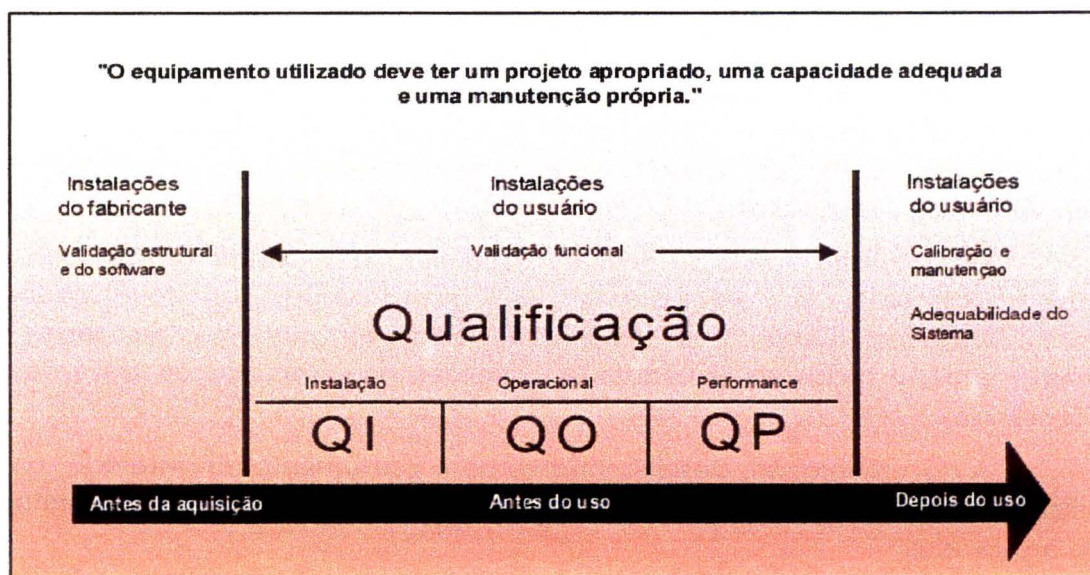


Figura 2. Esquema de validação de sistemas analíticos
(Shwartz e krull, 1997)

Conforme ilustração acima, a validação inicia-se no local da venda do equipamento, como parte do estágio da validação estrutural. Durante esse estágio, o instrumento e o software são definidos para atender GLP (*Good Laboratory Practices*), GMP (*Good Manufacturing Practices*), e as Normas de ISO 9000. Durante a validação funcional ou estágio de qualificação, as seguintes etapas são contempladas: (1) a qualificação da instalação (QI), (2) a qualificação da operação (QO) e (3) a qualificação do desempenho ou de *performance* (QP).

Após o equipamento ser considerado disponível para utilização e após um período de uso, é recomendado oficialmente que seja feita a manutenção preventiva, seguida de calibração e padronização, chamada por alguns autores (Shwartz e Krull, 1997) de qualificação de manutenção (MQ) ou procedimentos de manutenção. Cada laboratório deve ter seu procedimento de operação- padrão (POP), definindo a periodicidade para recalibração e manutenção preventiva e incluindo a definição sobre o inventário de peças de reposição. Essa programação é geralmente definida baseada no intervalo observado em que o equipamento não apresenta perda de desempenho.

2.2.1 Qualificação da Instalação - QI

O processo de qualificação da instalação pode ser dividido em duas etapas: pré-instalação e instalação física. Durante a pré-instalação, todas as informações pertinentes à própria instalação, operação e manutenção dos instrumentos são revistas.

Os requisitos para o local de instalação e recebimento de todas as peças, manuais, etc., necessários para a instalação, são confirmados e providenciados. Durante a instalação física, os números de série são registrados, e todas as utilidades e conexões de comunicação deverão ser concluídas.

A documentação, descrevendo como o instrumento foi instalado, quem instalou e outras informações relativas ao processo devem ser documentadas e arquivadas.

2.2.2 Qualificação da Operação - QO

O processo de qualificação da operação garante que todos os módulos do equipamento estejam operando de acordo com a especificação definida para exatidão, linearidade e precisão do equipamento. Este processo pode ser simples como uma verificação das rotinas embutidas no próprio equipamento, ou conduzido mais detalhadamente, operando um teste específico, por exemplo, para verificar a exatidão do comprimento de onda de um detetor, uma vazão de fluxo de uma fase móvel ou a precisão de injeção.

2.2.3 Qualificação do Desempenho - QP

O teste de desempenho, também frequentemente designado como qualificação de *performance*, é conduzido para verificar o desempenho do equipamento, agora nas condições especificadas para determinada análise. Na prática, QO e QP podem ser conduzidas conjuntamente principalmente para a exatidão, a linearidade e a precisão (repetibilidade).

Para equipamentos de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), o teste de QP deve utilizar um método com características bem definidas de amostra, coluna e fase móvel. A essência das diretrizes referentes à sensibilidade do sistema, descritas na USP XXIII-1995 sobre a Adequabilidade do Sistema, também deve ser incorporada.

Novamente, uma documentação apropriada deve ser arquivada para apoiar o processo de QP.

Capítulo 3. Validação de Metodologia Analítica

Todo e qualquer desenvolvimento de um produto químico ou farmacêutico gerará a necessidade de desenvolvimento de um método que possa avaliar a qualidade desse produto durante seu desenvolvimento e sua posterior produção. A validação de método analítico é um processo que avalia ou quantifica se o método é aceitável para a análise proposta, e é requisito legal (FDA, 1987 e ICH, 1996) para garantir que uma metodologia específica seja exata, adequada, reprodutível e robusta dentro da faixa de concentração que será utilizada.

Em 1987 o FDA (*Guideline for Submitting Samples And Analytical Data for Method Validation*) designou as especificações da USP (*United States Pharmacopeia*), como requisitos em conformidade legal com os requisitos do FDA.

Apesar de existir uma concordância geral sobre os tipos de estudos que devem ser feitos em uma validação de métodos, existe também uma grande diversidade na interpretação de como esses estudos devem ser feitos.

Para harmonizar a interpretação e o procedimento para esse estudo, a Conferência Internacional em Harmonização (ICH - *International Conference on Harmonization*, que engloba União Européia, Japão e Estados Unidos (FDA)), definiu duas diretrizes sobre a Validação de Metodologia Analítica. A ICH Q2A, em 1995, relativa a procedimento, e a ICH Q2B, em 1996, relativa a metodologia. Ambas devem ser consultadas durante a realização dos estudos de qualquer validação porque deverão brevemente ser incorporadas à USP, e os órgãos regulamentadores federais já fazem referências a tais documentos.

As diferenças entre as “antigas” diretrizes especificadas pela USP e as atuais da ICH são basicamente de origem semântica, sem qualquer exceção destacável, como veremos a seguir.

De acordo com a USP XXIII, 1995, a total validação de métodos compreende oito etapas, conhecidas como “os oito passos da validação”, “parâmetros de performance analítica” ou também como “figuras de mérito analítico”.

A ICH divide o assunto “Características de Validação” de método analítico de forma semelhante, porém com pequena diferença na classificação dos parâmetros que realmente importam. A ICH inclui a etapa, denominada adequabilidade do sistema, como parte da validação, e aborda

resistência como parte do estudo de precisão, enquanto a USP trata de adequabilidade do sistema no capítulo referente à cromatografia e aborda resistência como mais um item de validação, e não subitem de precisão.

Para um melhor entendimento, abaixo estão os parâmetros que devem ser contemplados de acordo com a USP e a ICH.

USP	ICH
Precisão (repetibilidade)	Precisão (em três níveis)
Exatidão	Exatidão
Limite de detecção	Limite de detecção
Limite de quantificação	Limite de quantificação
Especificidade	Especificidade
Linearidade e Amplitude	Linearidade
Resistência	Amplitude
Robustez	Robustez
Adequabilidade do sistema	Adequabilidade do sistema

Tabela 1 .Requisitos para validação de metodologia analítica

Neste trabalho, descreveremos a validação, abordando principalmente a ICH, por ser mais completa e atualizada .

Este trabalho enfocará principalmente a validação de métodos cromatográficos por ser esta técnica hoje amplamente utilizada, e muito útil para exemplificar as etapas, cuidados e dificuldades relacionadas ao desenvolvimento e à validação de método.

Um desenvolvimento e validação de método para HPLC requer otimização de diversas variáveis simultaneamente para obter um método adequado para determinada aplicação, e seus princípios se aplicarão também a outras técnicas analíticas. Neste trabalho, será dada ênfase ao procedimento de planejamento e condução dos experimentos, a apresentação e documentação dos resultados e às suas conclusões.

A validação ou caracterização da qualidade da medida de um método analítico, além de quantificar a variabilidade dos parâmetros do método, também permite evidenciar os problemas mais comuns e inerentes a uma metodologia químico-analítica.

Um programa básico de validação permite prevenir vários problemas, como por exemplo: impurezas de sínteses que eluem com o pico do ativo que se quer medir, comprometendo assim a exatidão e a seletividade. Outro tipo de problema comum a essa técnica pode estar relacionado a um tipo particular de coluna cromatográfica, que não mais produz a separação necessária porque o fabricante da coluna mudou seu processo de fabricação, alterando assim a precisão do método, pois não há reprodutibilidade com a nova coluna.

Em muitos casos, o desenvolvimento do método é feito por um grupo de trabalho, tipicamente um Laboratório de Desenvolvimento Analítico, e aplicado por outro grupo, por exemplo, o Laboratório de Controle de Qualidade; nesse caso os problemas aumentam, pois serão outros os operadores, outros os equipamentos, outros os reagentes e outras as condições de temperatura e umidade.

A melhor maneira de evitar ou minimizar esse tipo de problema é avaliar a sensibilidade do método a variações em condições específicas através da experimentação planejada, ou seja, determinar sua robustez e, em seguida, avaliar a sensibilidade do método a variações aleatórias presentes em uma transferência de métodos, avaliando a sua reprodutibilidade.

3.1. Exatidão

A exatidão de um método é a medida da sua acurácia, do grau de concordância entre o valor de referência, ou valor aceito como verdadeiro, e o valor médio obtido pelo método analítico.

A metodologia recomendada (ICH, 1996) prevê a coleta de dados de, no mínimo, nove determinações em, no mínimo, três níveis de concentração, contemplando a faixa de concentração especificada (amplitude). Por exemplo: três concentrações em três replicações entre 50 - 150% do valor teórico ou especificado para o estudo.

A coleta de dados para determinação da exatidão pode ser obtida através de um dos quatro procedimentos experimentais principais, a saber:

- Analisando-se uma amostra de concentração conhecida e comparando o valor medido com o valor conhecido. Para esse método, é necessário utilizar padrões de referência legalmente reconhecidos, como são os padrões USP e NIST (*National Institute of Standards and Technology*); quando padrões desse tipo não estão disponíveis, recomenda-se utilizar padrões de referência secundária, documentando-se a sua procedência e normalização em relação a um padrão primário (padrão USP ou NIST).
- Comparação do novo método com um segundo método de reconhecida acurácia.
- Recuperação de quantidades conhecidas do analito que tenham sido adicionadas ao placebo ou matriz da amostra. Se impurezas potenciais tiverem sido isoladas na época do desenvolvimento, de forma que poderão estar presentes como produtos de degradação ao longo da vida útil do produto, estas devem ser também adicionadas à matriz da amostra, para mimetizar amostras impuras. Para os métodos de detecção de impurezas, o procedimento será o mesmo do método de detecção do ativo, mudando-se evidentemente o critério de aceitação de exatidão, por

se tratar de amostras em concentrações baixas e em níveis de difícil detecção.

Baseia-se também na recuperação de quantidades conhecidas do analito ou padrão que tenha sido adicionado agora a uma solução, pois não é possível preparar o placebo ou matriz da amostra. Esse método é empregado quando a amostra sem o analito tem características muito diferentes da amostra total.

A exatidão é normalmente expressa como a porcentagem de recuperação obtida pelo método, comparando-a com o valor de referência. O desvio da exatidão deve ser tão pequeno quanto possível, para que o valor medido se aproxime ao da referência. Em outras palavras, a recuperação do analito deve aproximar-se de 100%.

Em análise de traços (microcomponentes ou impurezas), nem sempre se alcançam recuperações tão elevadas e se consideram habituais valores de recuperação entre 60 a 80%. Na análise de macrocomponentes, em geral se requer que o valor medido não difira significativamente da referência. Para determiná-lo, é possível utilizar um experimento, efetuando-se várias determinações de amostras com concentração conhecida, de onde se estima a média da diferença entre o valor medido e o valor real.

Os resultados encontrados devem ser registrados e comparados com os critérios de aceitação previamente definidos no protocolo.

Um exemplo de experimento para determinação de exatidão, sua análise e conclusões será apresentado no final deste capítulo.

3.2. Linearidade e Amplitude (*Range*)

A linearidade de um método analítico é sua habilidade em proporcionar leituras que sejam, diretamente ou em escalas transformadas, proporcionais à concentração da substância em determinação.

A amplitude de um método é o intervalo entre o nível superior e inferior da concentração do analito (incluindo esses níveis) em que a exatidão, a linearidade e a precisão dos resultados com o método em estudo tenham sido demonstradas.

Para determinação da linearidade e faixa de variação, deve-se preparar uma série de, no mínimo, cinco diluições do padrão,

compreendendo o valor central da faixa de trabalho, 50% acima do limite superior e 50% abaixo do limite inferior do intervalo especificado. Essas soluções devem ser analisadas em duplicatas.

O estudo inicia-se ao verificar a linearidade da resposta do sistema em relação aos padrões em diferentes diluições, para em seguida testar se essa linearidade se repete quando da recuperação de adições do padrão à matriz da amostra, também chamado placebo da amostra. Esse procedimento permite avaliar a exatidão do método, como descrito no tópico anterior, e também a amplitude de resposta do método. Um estudo em uma faixa de concentração maior fornece confiabilidade de que o método responde linearmente a toda a faixa de concentração compreendida pelo intervalo especificado para aquele analito.

A linearidade do método analítico deve ser avaliada por métodos estatísticos apropriados, como por exemplo a análise de regressão que será referenciada abaixo. Contudo, os seguintes comentários sobre avaliação de linearidade merecem atenção:

O resultado observado (y), deve ser igual a correspondente concentração do padrão avaliado (x). Um gráfico de y em função de x , para diversas determinações, de diversos valores de x , deve mostrar uma reta passando pela origem, com declividade unitária.

Desvios que mostram problemas incluem:

- Intercepto diferente de zero : isto mostra que há um erro sistemático (igual ao valor do intercepto), em toda a faixa de medida.
- Declividade diferente da unidade: este caso mostra a exatidão variando em função do valor medido.
- Não linearidade : este caso também mostra a exatidão variando em função do valor medido, mas de um modo mais complicado (ver análise de regressão em textos de estatística).

Quando desejamos avaliar o grau de relação entre as variáveis de uma regressão, ou seja, determinar quão bem uma equação linear, ou de outra espécie, descreve a relação entre elas, estamos avaliando o grau de correlação entre as mesmas. O coeficiente de correlação entre duas variáveis expressa o quanto da variância de uma variável é explicada pelo conhecimento da outra.

Em nosso caso, estamos fixando valores de x (sem erro) e observando uma variável cuja média depende de x ; a observação tem erro aleatório. O quadrado do coeficiente de correlação que encontramos nos cálculos de "regressão" mostra o quanto da variação de Y é "explicada" por x .

Assim, um coeficiente de correlação ao quadrado $r^2=0.99$, significa que a variância de y , sendo x conhecido, é apenas 1% do que seria sem o conhecimento de x . Nesse caso x tem um excelente efeito preditor sobre y . A regressão é tanto mais próxima dos valores de y , quanto maior for o coeficiente de correlação (que é limitado em $[-1, 1]$).

O coeficiente de correlação, o valor do intercepto da reta de regressão com o eixo y devem ser registrados no relatório e comparados com os critérios de aceitação previamente definidos no protocolo. O gráfico da reta ajustada e dos demais gráficos também devem ser incluídos no relatório.

Um exemplo de verificação de linearidade e exatidão utilizando-se análise de regressão será dado no final deste capítulo, porem recomendamos ao leitor a consulta a textos de Estatística para uma explanação completa sobre Análise de Regressão e suas aplicações (por exemplo, ver Draper & Smith 1981).

3.3. Precisão

A precisão está relacionada com a dispersão das medidas ao redor de seu valor médio ou central e corresponde ao grau de concordância entre ensaios individuais.

De acordo com ICH, a precisão deve ser determinada em três níveis diferentes: repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade. Antes de apresentarmos a definição e a discussão de cada um dos três tipos de precisão, é interessante e oportuno esclarecer quais são as fontes principais da variabilidade das medidas em um laboratório químico e que podem comprometer a precisão de um método analítico.

O Erro em um Resultado Analítico

A diferença entre um valor conhecido e o resultado de sua medida analítica é uma quantidade composta de um erro sistemático e um erro aleatório.

O erro aleatório - S_r - é obtido, fazendo-se determinações repetitivas em uma única amostra, em condições idênticas e avaliando-se as diferenças encontradas entre os valores individuais e a média das medidas, como será descrito no tópico sobre repetibilidade. O erro aleatório é função de muitas pequenas causas desconhecidas que faz a resposta flutuar em torno da média.

O erro sistemático - S_b - é considerado pelos químicos como o mais problemático, pois ele é tendencioso, e seu sinal e tamanho não variam entre determinações em um mesmo material. É um erro constante de cada laboratório ou de cada analista. Ele pode estar associado a um procedimento inadequado, a um reagente com uma impureza, a uma calibração mal feita, a uma técnica ligeiramente diferente de um analista que esteja mal treinado, a uma má interpretação de um passo no procedimento analítico ou a tantas outras variações normalmente presentes em um ambiente de laboratório.

A variância total do método é dada pela soma dos dois erros, e a experiência (Youden, 1975) mostra que S_r é quase sempre menor que S_b , e freqüentemente S_r é a metade ou a terça parte do tamanho de S_b . Em outras palavras: o erro sistemático domina a situação, principalmente quando o estudo é entre laboratórios.

Quando o S_r for inaceitavelmente grande, a situação toda deve ser revista e nada se pode dizer de um método que não apresenta concordância aceitável entre duplicatas.

Um outro tipo de erro pode também aparecer, oriundo da diferença de um procedimento específico de um analista ou de um laboratório, da maneira como ele transpõe uma dificuldade específica com uma amostra e que pode afetar o resultado. Esse tipo de variação é chamado de interação-amostra / operador ou interação-amostra / laboratório.

A técnica estatística análise de variância (ANOVA), que será referenciada abaixo, permite separar as contribuições do erro aleatório, do erro sistemático e da interação amostra / laboratório. O químico poderá definir completamente a precisão de seu método analítico, se planejar adequadamente o experimento e, em seguida, fazer a análise da variância.

As estatísticas que serão obtidas pelo experimento refletirão a real performance do método, se o químico tiver a consciência de experimentar o método, expondo-o às reais variações de uma situação rotineira de análise e não à condições idealmente controladas.

É importante salientar que cada analista (no caso de precisão intermediária) ou cada laboratório (no caso de reprodutibilidade) deverá analisar replicatas das amostras que lhe cabem, ao invés de duplicatas. Esclarece-se aqui, que o termo replicata se refere a preparações integrais de novas amostras, enquanto duplicata se refere a alíquotas de uma mesma preparação. O procedimento de utilização de replicatas, ao invés de simples duplicatas, tem o suporte de vários argumentos (Youden, 1975):

(a) Sem nenhum trabalho adicional, um outro material é testado. (b) A confiança no resultado é maior, pois não há como censurar o resultado, já que é outra amostra do mesmo material, e não sua simples duplicata. (c) Os

dados obtidos, a partir de um par de materiais muito similares, levam facilmente a estimativas da distribuição do erro aleatório e do erro sistemático.

3.3.1 Repetibilidade

É o resultado do método, operando em um curto espaço de tempo e sob as mesmas condições, dentro do mesmo laboratório, pelo mesmo analista.

Deve-se partir de um mínimo de nove determinações, contemplando o *range* especificado, por exemplo: três níveis, três determinações cada, ou seis determinações em 100% da concentração teórica.

A precisão deve ser calculada como o desvio-padrão, desvio-padrão relativo (RSD), intervalo de confiança para a média e avaliada em relação aos critérios de aceitação predefinidos no protocolo, sendo em seguida registrados no relatório correspondente. Um exemplo de determinação de repetibilidade será apresentado no final desse capítulo.

3.3.2 Precisão Intermediária

A precisão intermediária expressa o efeito de variações presentes dentro do laboratório, devido a eventos aleatórios, tais como diferentes dias, diferentes analistas ou equipamentos, etc. Não é necessário estudar esses efeitos individualmente.

Em determinações de precisão intermediária, o planejamento de experimentos deve ser utilizado para que os efeitos (se presentes) de variáveis individuais possam ser monitorados.

O objetivo do estudo é identificar e monitorar as principais fontes de variação que comprometem a precisão da medida. Essa determinação de cada uma das fontes de variabilidade pode ser obtida, utilizando-se estudos de R&R (repetibilidade & reprodutibilidade) disponíveis em softwares

estatísticos e em textos estatísticos tais como Montgomery (1996). No final deste capítulo será apresentado um exemplo de estudo de R&R .

3.3.3 Reprodutibilidade

Reprodutibilidade ou resistência, como chamam alguns autores, refere-se ao resultado de testes interlaboratoriais ou colaborativos entre laboratórios diferentes. É o grau de reprodutibilidade dos resultados obtidos sob uma variedade de condições, expressos como desvio padrão relativo (RSD). Esse tipo de análise requer planejamento de experimento e balanceamento dos dados, para que se possa no final, através da técnica de ANOVA, identificar corretamente todos os tipos de erros ou variabilidades já descritos.

É possível determinar a repetibilidade, a precisão intermediária e a resistência em um único experimento, desde que algumas regras sejam observadas no planejamento e execução do experimento, como será descrito a seguir.

Planejamento de Testes Interlaboratoriais.

O principal objetivo de um teste colaborativo, utilizando um determinado método analítico, é determinar a sua precisão, buscando identificar todas as possíveis variações a que o método normalmente é exposto. Idealmente, para um método ser considerado satisfatório para todas as amostras, não deve haver evidência de erro ou interação entre laboratórios; o erro total deve ser oriundo do erro aleatório devido à causas não-controláveis que aparecerão como erro dentro de laboratório. Na prática, isso é raro acontecer (Steiner, 1975).

Os químicos analíticos esperam que as análises de um mesmo material, feitas em tempos diferentes e por diferentes pessoas em lugares diferentes, tenham resultados em concordância aceitável. Em outras palavras: que as variações encontradas estejam dentro de limites aceitáveis ou ainda que a precisão do método seja adequada e que os resultados individuais estejam aceitavelmente próximos ao valor verdadeiro.

A técnica estatística Análise de Variância (ANOVA) (Box Hunter & Hunter, 1978) é a ferramenta recomendada para decompor a variância total de um procedimento analítico em seus componentes individuais. A partir daí, o químico poderá identificar e controlar as causas dessas variações e, em uma segunda etapa, melhorar o desempenho do método analítico em estudo.

Sobre os Laboratórios Participantes

O número de laboratórios selecionados para participar de um estudo colaborativo deve estar geralmente entre oito e quinze. Em cada laboratório, determinações das amostras que estão circulando devem ser analisadas, sempre pela mesma pessoa. Antes de qualquer laboratório tomar parte no teste, será desejável enviar-lhe duas amostras: uma de concentração conhecida e outra de concentração não-revelada.

Os laboratórios não devem participar se não se mostrarem suficientemente competentes. Não devem escolher seu melhor analista, mas um que seja de competência média. O operador deve analisar replicatas suficientes até que se familiarize com a amostra, antes de iniciar o teste.

Distribuição de Amostras

Um número suficiente de amostras deve ser calculado e circulado para que o *range* de valores esperado para aquela amostra seja coberto. Normalmente essa quantia está entre três e cinco amostras. Cada amostra deve ser preparada em quantidade suficiente para distribuição em embalagens à prova de umidade; uma quantidade suficiente da amostra lacrada ficará retida no laboratório responsável pelo envio das amostras.

Precauções devem ser tomadas para que as amostras sejam preparadas no estado mais homogêneo possível. Quando elas puderem ser enviadas em forma de líquidos ou pós, isso deve ser feito.

Replicatas

Cada analista deve analisar, no mínimo, duas replicatas. Geralmente não será necessário analisar mais que duas replicatas, pois isso trará carga extra de trabalho, sem aumentar relevantemente a qualidade da informação já obtida. A tentação de aumentar o número de testes colaborativos deve ser, até certo ponto, evitada.

O número de resultados utilizados na análise estatística deve ser o mesmo para cada laboratório; todas as medidas devem ser relatadas na ordem da sequência de obtenção, mesmo que o número seja maior do que o requisitado.

Apresentação dos Resultados

Os requisitos para a apresentação dos resultados devem ser enviados juntos com as amostras, com instruções claras das ações a serem tomadas. Isso inclui:

- (1) Instruções para estocar e subdividir a amostra.

- (2) Preparações da amostra antes de conduzir a análise.
- (3) Detalhes precisos do método a ser seguido.
- (4) Número de replicatas a serem feitas.
- (5) Detalhes requeridos para a forma do relatório.
- (6) Número de algarismos significativos

Um exemplo de estudo interlaboratorial será apresentado no final deste capítulo.

3.4. Especificidade

A especificidade (USP XXIII, 1995) ou seletividade de um método analítico é a sua habilidade para medir acurada e especificamente o analito na presença de todos os componentes que, espera-se que estejam presentes na matriz da amostra. É a medida do grau de interferência (ou ausência de interferência) da complexidade da amostra no resultado do teste. Em outras palavras, é a habilidade do método em determinar exclusivamente o analito.

A especificidade é freqüentemente expressa como o grau ou tendência dos resultados obtidos de análises de amostras, contendo impurezas adicionadas, produtos de degradação, componente de estrutura química semelhante ao do analito, ou ingredientes do placebo quando comparados ao resultado do teste de amostras, sem a adição desses componentes.

A tendenciosidade ou "*Bias*", como chamam alguns autores (USP XXIII, 1995 e Grenn, 1996), é obtida pela diferença entre os dois conjuntos de amostra.

O procedimento prevê que o método seja aplicado a amostras que contenham todos os possíveis interferentes, menos o analito; o cromatograma obtido deve mostrar ausência de sinal de resposta no tempo de retenção esperado para o analito em questão.

3.5. Limite de Detecção Qualitativa e Quantitativa

O limite de detecção ou a sensibilidade de um método analítico corresponde à mínima quantidade de analito que pode produzir um resultado significativo.

Os parâmetros para se definir e avaliar a sensibilidade de um método são os *limites de detecção e de quantificação*.

3.5.1 Limite de Detecção Qualitativa:

O limite de detecção, segundo a USP, corresponde à menor concentração de analito que se pode detectar, porém não necessariamente quantificar em determinada amostra nas condições estabelecidas. É expressado em unidades de concentração (% , ppm, ppb, etc...). Sua determinação pode efetuar-se através da análise de um branco ou placebo (todos os ingredientes de determinada formulação, com exceção do analito).

3.5.2 Limite de Detecção Quantitativa:

O limite de quantificação corresponde, segundo a mesma referência, à menor concentração de analito que se pode determinar com precisão e exatidão razoáveis nas condições estabelecidas e é expresso também em unidades de concentração. (Quattrocchi et alli, 1992)

Em geral só se efetua a determinação dos limites de detecção e quantificação em análises de impurezas ou traços, quando o intervalo

analítico se encontra muito próximo ao limite de detecção, ou em casos em que o método se destina à determinação de resíduos de águas de lavagem de reatores ou equipamentos industriais.

Convenciona-se (USP XXXIII,1995 e ICH,1996) utilizar a relação-sinal: ruído para determinar o *limite de detecção qualitativa e quantitativa* de um método. A determinação utilizando a relação sinal/ruído é feita comparando-se o resultado de testes de amostras conhecidas do analito com resultados de amostras em branco (ausência do analito) e estabelecem um nível mínimo em que o analito pode ser detectado. Uma relação sinal /ruído de 2:1 é geralmente aceita.

Para métodos não-instrumentais, o limite de detecção é geralmente determinado através da análise de amostras de concentrações conhecidas do analito e, então, estabelece-se um nível mínimo em que o analito pode ser seguramente detectado.

Para métodos visuais não-instrumentais, pode-se utilizar o limite de detecção obtido por cromatografia em camada (TLC-*Thin layer chromatography*), ou por titulações.

A obtenção do limite de detecção quantitativa segue o mesmo procedimento utilizado para a obtenção do limite de detecção qualitativa, porém aumentando-se a relação sinal/ruído para 10 : 1.

3.6. Robustez

Robustez do método é a sua capacidade de se manter insensível a pequenas, mas deliberadas, variações em seus parâmetros, conduzidos pelo próprio laboratório que o desenvolveu.

Antes que um método circule pelos laboratórios onde sua precisão será testada, o laboratório que o desenvolveu deve estar completamente seguro dos principais fatores que afetam o resultado, para que as precauções necessárias possam ser descritas no procedimento e, assim, minimizar as variações. Essas informações são freqüentemente acumuladas durante o processo de desenvolvimento do método. Uma técnica sistemática foi descrita por Youden (1975) e continua sendo de grande aplicação (Mulholland, 1987).

Essa técnica permite que as importâncias relativas de diversos fatores sejam avaliadas simultaneamente. Designa-se por *robustness* (ICH, 1996) ou

robustez o efeito de cada fator no resultado obtido pela técnica. Em geral usa-se um plano sistemático (fatorial) em que cada fator assume dois níveis. O plano é um desenho balanceado, de maneira que o efeito de um fator particular é medido pela diferença entre as médias de dois subconjuntos de dados obtidos de cada quatro experimentos.

A tabela seguinte (um exemplo com 7 fatores) fornece a combinação de fatores em cada experimento; os dois níveis de cada fator são designados por letras maiúsculas (maior nível) e minúsculas (menor nível).

Experimento n	Fatores de Combinação							Resultados
1	A	B	C	D	E	F	G	X_1
2	A	B	c	D	e	f	g	X_2
3	A	b	C	d	E	f	g	X_3
4	A	b	c	d	e	f	G	X_4
5	a	B	C	d	e	F	g	X_5
6	a	B	c	d	E	f	G	X_6
7	a	b	C	D	e	F	G	X_7
8	a	b	c	D	E	F	g	X_8

Tabela 2.Robustez

Os fatores pesquisados em dois níveis podem ser tempo de extração, % de um dos solventes da fase móvel, fluxo da fase móvel, temperatura, comprimento de onda do detetor, presença ou ausência de algum componente ou ainda a inclusão e a exclusão de um determinado passo do procedimento, tal como agitação mecânica vs. manual e outros fatores que o analista possa ter identificado na fase inicial do desenvolvimento do método.

A diferença entre as médias de qualquer subgrupo de quatro experimentos, contendo o fator em nível máximo e mínimo, mostrará o efeito produzido pela mudança do valor daquele fator, uma vez que qualquer outro efeito dos outros seis fatores remanescentes será sempre cancelado (ver Box Hunter & Hunter, 1978).

3.7. Adequabilidade do Sistema (System Suitability)

Como foi dito anteriormente, a ICH inclui testes de adequabilidade do sistema como parte da validação de métodos analíticos, e a USP considera esse parâmetro como parte integrante de desenvolvimento e validação de métodos cromatográficos.

A adequabilidade do sistema é um conjunto de testes para verificar se a resolução e a reprodutibilidade do sistema cromatográfico são adequadas para determinada análise. Os testes são baseados no conceito de que o equipamento, o sinal eletrônico, as operações analíticas e a amostra constituem um sistema integral que pode ser avaliado como um todo.

Em química instrumental analítica, esse é o primeiro parâmetro que deve ser avaliado imediatamente após o desenvolvimento de um método analítico, na fase de qualificação do desempenho, pois não há razão para medir os demais parâmetros se o sistema todo não for considerado qualificado.

Assim, a verificação da efetividade final do sistema deve ser realizada não só no desenvolvimento, mas também durante o teste, sempre que houver uma modificação significativa no equipamento, em um reagente crítico ou se houver suspeita de um mau funcionamento.

A USP recomenda que o estudo da adequabilidade do sistema seja determinado a partir do pico do analito.

Os equipamentos instrumentais analíticos atuais já possuem software que avalia a adequabilidade do sistema, assim que o analista considera o método desenvolvido e aciona o passo para esse tipo de medida.

Os parâmetros especificados na literatura para avaliação da adequabilidade do sistema e seus critérios de aceitação estão definidos abaixo e ilustrados logo a seguir.

3.7.1 Resolução (R_s)

A Resolução R é uma função da eficiência da coluna (N), especificada para garantir que picos que eluem muito próximos sejam bem resolvidos, isto é, separados uns dos outros.

Critério de aceitação: $R_s > 2$ entre o pico de interesse e o pico que elui muito próximo (impurezas, produto de degradação ou qualquer outro interferente).

3.7.2 Pratos Teóricos (N)

Os pratos teóricos fornecem a medida da eficiência da coluna, ou seja, é a medida da intensidade ou agudeza do pico, requisito muito importante para a detecção de traços de componentes.

O valor de N depende da substância que está sendo cromatografada, assim como também das condições de operação, tais como o fluxo e a temperatura da fase móvel ou gás de arraste, da qualidade do empacotamento da coluna e da uniformidade do empacotamento dentro da coluna e, para colunas capilares, da espessura do filme da fase estacionária; finalmente, do diâmetro interno e comprimento da coluna.

Critério de aceitação : em geral N deve ser > 2000

3.7.3 Repetibilidade (RSD)

Medida da eficiência da coluna quanto aos requisitos de repetibilidade. É medido como desvio-padrão relativo (RSD) a partir de duas injeções em replicatas de soluções padrões.

Critério de aceitação : $RSD \leq 1\%$, para, no mínimo, cinco replicações.

3.7.4 Fator de Cauda (T)

Tailing factor ou fator de cauda é a medida da simetria do pico. Para picos perfeitamente simétricos, T é igual à unidade, e seus valores aumentam conforme a cauda se torna mais pronunciada. Em alguns casos, valores menores que a unidade podem ser observados. Conforme a assimetria aumenta, a integração do pico e a precisão da medida tornam-se menos confiáveis. Esse tipo de teste pode ser feito, coletando-se dados a partir de replicadas da injeção do padrão ou outra substância recomendada pelo procedimento específico.

Critério de aceitação : Recomenda-se $T \leq 2$

3.7.5 Fator de Capacidade (k')

O pico deve ser bem resolvido, separado de outros picos vizinhos e do volume morto; geralmente, como critério de aceitação recomenda-se $K' > 2.0$. A figura abaixo é um exemplo de adequabilidade do sistema.

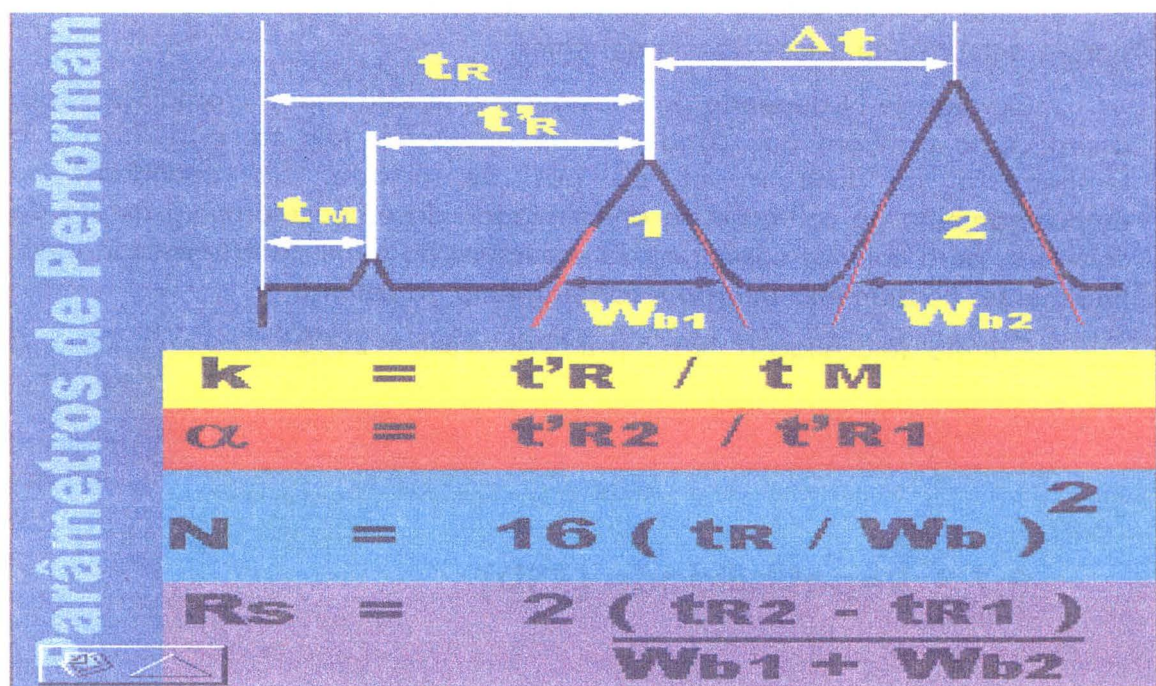


Figura 3. Adequabilidade do sistema

3.8. Capabilidade da Medida

A capabilidade da medida é a sua habilidade em fornecer medições consideradas satisfatórias para a finalidade proposta. Pode ser definida como a relação entre a precisão da medida e a tolerância da especificação (Czitron,1997). Essa relação compara o erro da medida com o intervalo especificado para o processo, como definido na equação abaixo:

$$\frac{P}{T} = \frac{6\sigma_{RR}}{LSE - LIE} \quad \text{Sendo:}$$

P = Precisão

T = Intervalo de tolerância para o processo a ser medido

σ_{RR} = σ encontrado na determinação de reprodutibilidade

LSE = Limite superior de especificação

LIE = Limite inferior de especificação

P/T é freqüentemente expresso como percentagem, multiplicando-se o quociente por 100. É desejável que P/T seja pequeno para que apenas uma pequena fração da tolerância do processo seja usada pela variabilidade da medida.

Como regra geral, considera-se o sistema de medição capaz para medir um determinado processo, se a relação P/T não exceder de 0.3 (30%). Barrantine (1991) fornece os seguintes valores como referência para essa avaliação:

10 % ou menos	Excelente
11% a 20 %	Adequado
21% a 30%	Marginal
Acima de 30%	Inaceitável

3.9. Protocolo de Validação

O protocolo de validação analítica é o documento no qual são registradas, de forma sucinta e objetiva, as decisões tomadas em relação a quais parâmetros o método será avaliado e como e quando serão determinadas. O primeiro passo é definir os requisitos de validação para o tipo de análise; o segundo é definir como fazer. É nesse protocolo que todas essas informações são definidas, organizadas e planejadas.

A USP, no capítulo <1225>, sobre validação de método analítico, especifica termos e definições, mas deixa protocolo e metodologia abertos à interpretação do químico. Essa omissão pode ser intencional para permitir flexibilidade no processo de validação.

3.9.1 Definição dos Parâmetros a Serem Investigados

Tanto a USP com a ICH reconhecem que não é sempre que todos os parâmetros de validação devem ser determinados. Essa definição é decorrente do tipo de método e de sua finalidade. A USP divide os métodos analíticos em três categorias :

- Categoria 1 - Ensaio ou quantificação de componentes de maior concentração
- Categoria 2 - Ensaio ou determinação de impurezas e produtos de degradação
- Categoria 3 - Ensaio ou determinação de características de desempenho (Exemplo: Teste de dissolução de comprimidos)

A tabela abaixo expõe os requisitos (USP XXIII, 1995 e ICH,1996) quanto aos parâmetros, de acordo com a classificação do método.

Parâmetros	Ensaio Categoria 1	Ensaio Categoria 2		Ensaio Categoria 3
		Quantitativo	Limite do teste	
Exatidão	Sim	Sim	Não	*
Precisão -Repet.	Sim	Sim	Não	Sim
Precisão Interm.	Sim**	Sim**	Não	Sim**
Reprodutibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim
Especificidade	Sim	Sim	Sim	*
LOD	Não	Não	Sim	*
LOQ	Não	Sim	Não	*
Linearidade/ Range	Sim	Sim	Não	*

Tabela 3. Parâmetros requeridos para validação de acordo com o tipo do método

* Dependendo do caso, pode ser necessário.

** Em casos onde reprodutibilidade tenha sido determinado, não é necessário determinar precisão intermediária.

3.9.2 Definição do Protocolo.

Uma vez definido quais parâmetros deverão ser determinados, antes de se preocupar com o planejamento experimental e com o protocolo, é necessário definir alguns pontos:

- A seletividade do método deve ter sido previamente demonstrada, ou deverá ser medida e documentada durante o curso do protocolo de validação.
- O método deve ter sido desenvolvido e otimizado até o ponto em que faça sentido investir tempo e recursos para validá-lo. De fato, robustez deve ser o primeiro parâmetro a ser investigado.

- Uma vez que os dados tenham sido gerados, procedimentos estatísticos devem ser utilizados para avaliá-los e, em seguida, tomar decisões com menor subjetividade.
- Uma vez que as três etapas anteriores tenham sido avaliadas, o seguinte protocolo pode ser utilizado:
- Em um dia, a linearidade e a exatidão podem ser determinadas conjuntamente, testando-se o ativo em 5 níveis.
- Em seguida ao dia um, seis repetições são feitas com o ativo a 100% para determinar a repetibilidade.
- A etapa dois é repetida em dois outros dias por, no mínimo, dois analistas diferentes, para determinação da precisão intermediária.
- O limite de detecção será avaliado (quando necessário), analisando-se o ativo em cinco níveis de concentração, com seis repetições para determinar a precisão.
- A linha de base é avaliada com seis repetições de injeção do branco para determinação do limite de detecção (se necessário).

Dessa forma o protocolo, descrito acima e resumido na figura abaixo, fornece um esquema básico para uma validação de método.

Esquema para protocolo de validação analítica

Robustez	Linearidade	LOQ	LOD
Parâmetro 1 Min. e máx.	Nível 1: 50%	Nível 1	Seis brancos
Parâmetro 2 Min. e máx.	Nível 2: 80%	Nível 2	
Parâmetro 3 Min. e máx.	Nível 3: 100%	Nível 3	
Parâmetro 4 Min. e máx.	Nível 4: 120%	Nível 4	
Parâmetro 5 Min. e máx.	Nível 5: 150%	Nível 5	
PRECISÃO	LOQ		
Seis Replicatas	Nível LOQ		

Tabela 4 .Exemplo de protocolo para validação analítica

Assim, tem-se um procedimento experimental que, aliado à utilização de testes estatísticos apropriados, torna o processo de decisão em relação aos dados menos subjetivos, e todo o processo de validação muito mais objetivo.

3.10. Transferência de Método e Revalidação

Uma vez que o método tenha sido validado estará pronto para ser transferido para outro laboratório que o utilizará. É ideal que os laboratórios estejam em constante comunicação até que os objetivos do método tenham sido desenvolvidos, otimizados, e a validação tenha sido concluída.

A documentação do método deve incluir um procedimento escrito de forma detalhada, relatório de validação, critérios de *System Suitability*, quando necessário, e um plano para implementação do método. O usuário final deve planejar o tempo para testar o desempenho do método e se familiarizar com ele antes de colocá-lo à disposição para o laboratório.

A revalidação do método deve ser conduzida em resposta às mudanças relacionadas a alguma matéria-prima, ao processo de fabricação, às alterações de formulação do produto, ou a qualquer outra alteração (diluição ou preparação da amostra) no método.

3.11. Exemplos de aplicação

Esses exemplos tem por objetivo demonstrar todas as etapas envolvidas na determinação de cada um dos parâmetros já citados acima, mas recomenda-se ao leitor a consulta das bibliografias já citadas para a completa exposição das técnicas aqui utilizadas. Na maioria dos casos utilizou-se o software estatístico SAS.

3.11.1 Determinação da Exatidão:

São preparadas 3 amostras com 80, 100 e 120% da concentração estimada do analito, e cada uma delas é replicada três vezes. Considere os seguintes valores:

Padrão (%)	Encontrada (%)	Recuperação (%)
80	78,5 / 78,3 / 76,0	98,1 / 97,9 / 95,0
100	101,1 / 101,3 / 98,4	101,1 / 101,3 / 98,4
120	119,2 / 119,5 / 118,8	99,3 / 99,6 / 99,0

Tabela 5. Determinação de Exatidão

$$n = 9$$

$$R = 98,9\%$$

$$S = 1,88\%$$

$$RSD = 1,90\%$$

$$t_0 = t_{v:8, p:0,975} = 2,31$$

Calculando o intervalo de confiança para a verdadeira média, temos:

$$98,9 - 2,31 \frac{1,88}{\sqrt{9}} < \mu < 98,9 + 2,31 \frac{1,88}{\sqrt{9}}$$

ou seja,

$$97,45 < \mu < 100,35.$$

O intervalo de confiança contém o valor 100%; logo, não se encontra evidência contra a exatidão do método.

3.11.2 Linearidade, precisão e exatidão em um só experimento

Para verificar-se exatidão, precisão e linearidade de um processo de medida, usam-se diluições conhecidas com 1%, 2%, 4% e 8% de teor. Em cada ponto, são feitas duas replicações genuínas: preparam-se as respectivas soluções, duas com mesmo teor, em separado. O experimento foi feito em ordem aleatorizada: os oito pontos experimentais foram medidos em ordem escolhida por sorteio (experimento co

mpletamente aleatorizado).

Os resultados são:

OBS	TEOR	REP	REC
1	1	1	1.07
2	1	2	1.08
3	2	1	1.95
4	2	2	2.10
5	4	1	4.17
6	4	2	3.97
7	8	1	7.97
8	8	2	7.92

Tabela 6. Verificação de Linearidade, precisão e exatidão

Ajuste de uma reta

O programa usado está a seguir:

```

data t;
  input OBS    TEOR    REP    REC;
  datalines;

                1      1      1      1.07
                2      1      2      1.08
                3      2      1      1.95
                4      2      2      2.10
                5      4      1      4.17
                6      4      2      3.97
                7      8      1      7.97
                8      8      2      7.92

symbol v=dot c=blue h=3 i=none;
proc reg graphics data=t;
  model rec=teor;
run;
plot r.*p. r.*teor/vref=0 cframe=cream;
plot nqq.*r./noline cframe=cream;run;

```

A saída do procedimento segue:

Model: MODEL1

Dependent Variable: REC

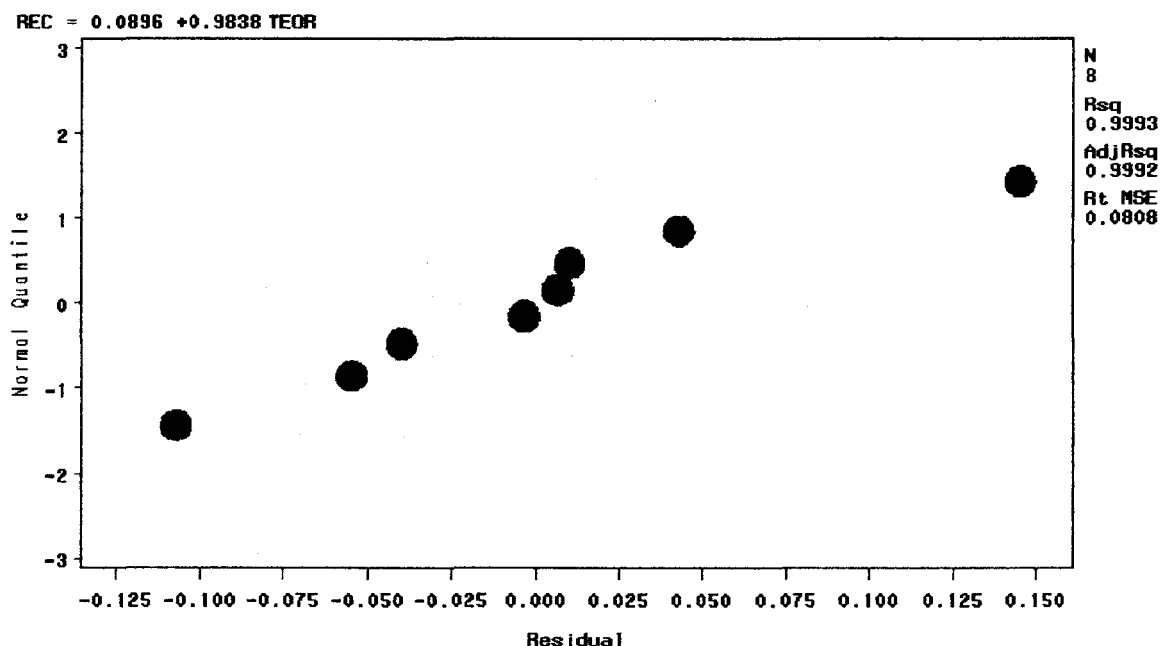
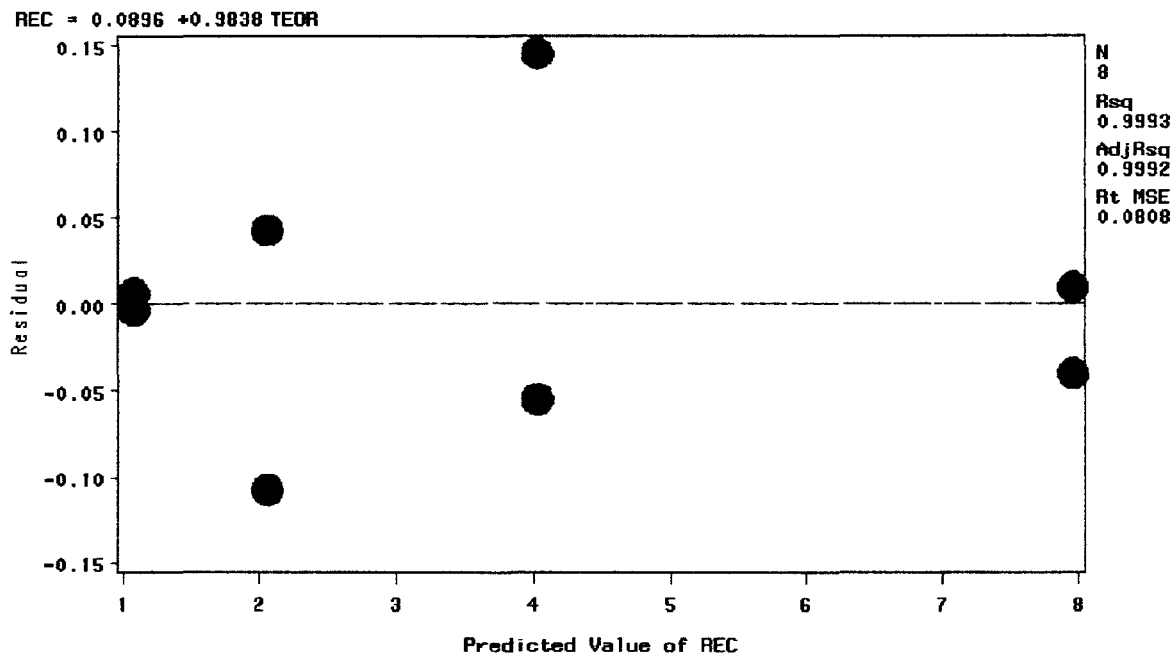
Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	1	55.65012	55.65012	8525.535	0.0001
Error	6	0.03916	0.00653		
C Total	7	55.68929			
		Root MSE	0.08079	R-square	0.9993
		Dep Mean	3.77875	Adj R-sq	0.9992
		C.V.	2.13808		

Parameter Estimates

Variable	DF	Parameter	Standard	T for H0:	
		Estimate	Error	Parameter=0	Prob > T
INTERCEP	1	0.089565	0.04911541	1.824	0.1180
TEOR	1	0.983783	0.01065463	92.334	0.0001

Antes de olharmos esta saída, precisamos validar o modelo, através da análise de resíduos. O gráfico de resíduos, e o gráfico probabilístico de resíduos, que estão a seguir nos ajudam nesse trabalho:



Os dois gráficos tem aspectos razoavelmente bons. No primeiro, espera-se uma distribuição grosseiramente em faixa horizontal dos resíduos; no segundo, os resíduos devem estar alinhados, para que a distribuição Gaussiana possa ser considerada adequada para sua distribuição.

Verificado o modelo, pelos resíduos do ajustamento, podemos estudar a regressão.

A proporção de variância explicada pelo modelo é $R^2 = 0.9993$. O valor indica um ajuste muito próximo.

A equação ajustada é $REC = 0.089565 + 0.983783 \cdot TEOR + e$,
onde $var(e)$ é estimada em 0.00653.

A precisão das estimativas do intercepto e do coeficiente de TEOR é dada pelos seus desvios-padrão.

A tabela a seguir contém todos os resultados sobre os parâmetros do modelo:

Parameter Estimate					
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	T for H0: Parameter=0	Prob > T
INTERCEP	1	0.089565	0.04911541	1.824	0.1180
TEOR	1	0.983783	0.01065463	92.334	0.0001

Verifica-se que o valor do intercepto não é significativo. O teste para a hipótese de que o desconhecido valor do intercepto seja zero dá nível de significância $p = 12\%$.

Teste de exatidão

Podemos testar a hipótese simultânea $H_0: a = 0; b = 1$, que corresponde ao modelo exato. O nível de significância desse teste é dado pelo comando TEST e resulta em:

Dependent Variable: REC

Test:	Numerator:	0.0109	DF:	2	F value:	1.6649
	Denominator:	0.006527	DF:	6	Prob>F:	0.2660

O teste F (2 e 6 gl) dá nível de significância 27%, um valor não significativo. Logo, não se rejeita a hipótese de que o modelo seja exato.

A precisão de um valor observado é (irrespective do ponto) = 0.08079 (Root MSE).

Note-se que, com o modelo que usamos, a precisão relativa varia com o valor medido. Ela é 0.08/Teor. Chega a 8% em medidas de teor 1% e cai a 0.8% em medidas de teor 10%.

Teste estatístico de linearidade

Além das análises gráficas de resíduos, pode-se calcular um teste específico para linearidade. Para isso, calcula-se a soma de quadrado devida ao erro puro. Esta soma de quadrados pode ser calculada, pois o experimento foi replicado dentro de cada nível da variável independente.

A soma de quadrados de erro puro pode ser calculada com o seguinte programa.

```
proc glm data=t;  
  classes teor;  
  model rec=teor;  
run;
```

Apenas a análise de variância é mostrada a seguir:

Dependent Variable: REC

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	55.65673750	18.55224583	2279.85	0.0001
Error	4	0.03255000	0.00813750		
Corrected Total	7	55.68928750			

A soma de quadrados de erro puro, com quatro graus de liberdade (um em cada ponto de concentração, dado que há duas replicatas em cada ponto), é a soma de quadrados de resíduos deste modelo: 0.03255.

Podemos, agora, calcular a análise de variância para o teste de falta de ajustamento da reta. A soma de quadrados de erro puro é um componente da soma de quadrados de resíduos do ajuste da reta. Uma soma de quadrados, devida à falta de ajustamento, é a diferença entre a soma de quadrados de resíduos do ajuste da reta e a soma de quadrados de erro puro. Costuma-se colocar este resultado em uma tabela de análise de variância:

Fonte de variação	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrado médio	F
Falta de ajuste	2	0.00691	0.003455	0.42
Erro puro	4	0.03225	0.00813750	
Resíduo	6	0.03916		

Tabela 7. Análise de variancia

O resultado obtido não é significativo. Logo, não se rejeita a hipótese de linearidade.

Ajuste do modelo sem intercepto

O modelo $REC = b \cdot TEOR$ é ajustado, face aos resultados obtidos. O programa está a seguir:

```
proc reg graphics data=t;
  model rec=teor/noint;
  plot r.*p./cframe=cream;
run;
```

A saída mostra o valor do coeficiente b quase igual à unidade.

Model: MODEL1

NOTE: No intercept in model. R-square is redefined.

Dependent Variable: REC

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	1	169.86003	169.86003	19533.386	0.0001
Error	7	0.06087	0.00870		
U Total	8	169.92090			

Root MSE	0.09325	R-square	0.9996
Dep Mean	3.77875	Adj R-sq	0.9996
C.V.	2.46779		

Parameter Estimates

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	T for H0: Parameter=0	Prob > T
TEOR	1	0.999588	0.00715208	139.762	0.0001

O modelo final ajustado é da forma $REC = b \text{ TEOR} + e$. Temos as seguintes estimativas:

O valor estimado de b é 0.9996 (dp 0.00715).

O desvio-padrão de uma observação (precisão) é 0.09325.

A medida é considerada exata (sem tendenciosidade).

3.11.3 Determinação de Repetibilidade

Estudo de precisão em relação a repetibilidade do método, em amostra homogênea, a partir de 6 alíquotas da mesma.

Alíquota	Concentração obtida(%)
1	49,75
2	49,60
3	49,95
4	49,85
5	50,05
6	50,20

Tabela 3 - Determinação de repetibilidade

Número de dados (n) = 6

Média (\bar{X}) = 49,90%

Desvio-padrão (s) = 0,21%

RSD = 0,43%

Intervalo de confiança (95%) para a média = (49,7; 50,1)

Os resultados obtidos para desvio padrão, desvio padrão relativo (RSD) e o intervalo de confiança devem ser confrontados com os critérios de aceitação predefinidos no protocolo.

Os resultados obtidos para desvio padrão, desvio padrão relativo (RSD) e o intervalo de confiança devem ser confrontados com os critérios de aceitação predefinidos no protocolo.

3.11.4 Precisão intermediária

Estudo RR de uma balança

Ao fazermos um estudo *R&R* para a atividade de pesagem de sete produtos, utilizando uma balança analítica, cada um dos sete produtos é pesado por três analistas: João, Paulo e Antônio. Esses analistas fazem aleatoriamente determinações em duplicata, do peso de cada produto. Os resultados dessas medidas são introduzidos na forma de um conjunto de dados ou *data set* no SAS, e as informações pertinentes à amostra, bem como o tipo de análise que se deseja obter, são introduzidas em janelas do aplicativo, conforme apresentado abaixo. Nesse exemplo, foi solicitada a análise de comparação de médias e amplitude.

Average and Range Method	
Test ID: Tinopal	Performed By:
Date: 03/12/98	J&J
Part No. & Name:	0110963
Characteristics:	Peso em gramas
Specification:	0.7 - 1.3
Gage Name:	Balança
Gage No.:	1245
Gage Type:	

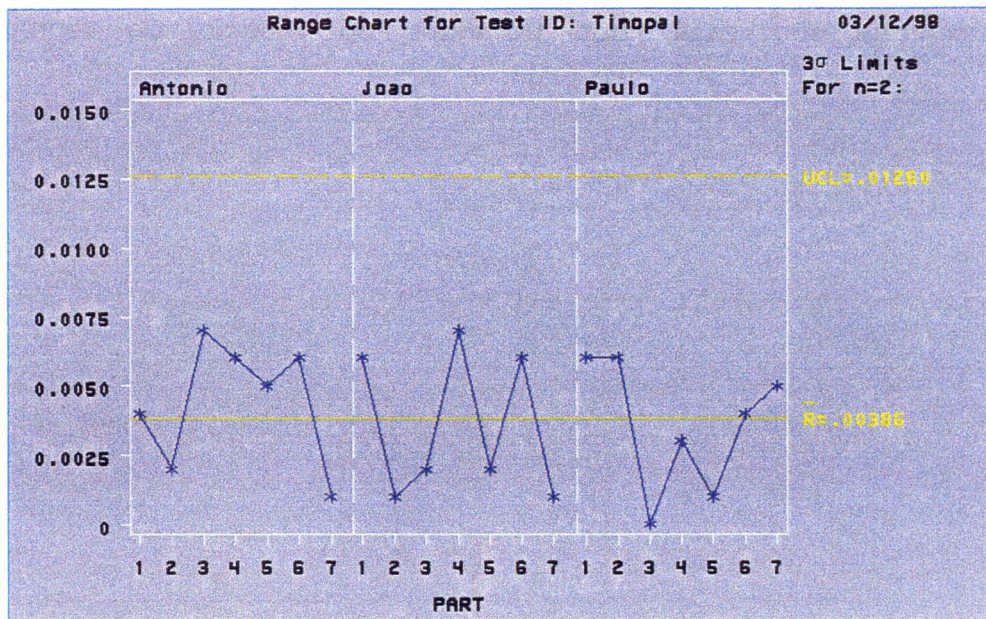


Figura 4. Range chart

Ao analisarmos a figura acima, podemos ver que nenhuma amplitude está fora dos limites de controle. Qualquer ponto fora de controle, nesse gráfico, deve ser investigado, pois pode ser um indicativo de que a técnica de medida do operador em questão difere da dos outros operadores ou que alguns, ou todos os operadores não foram plenamente treinados no uso do instrumento ou do método de medição.

Se a causa do ponto fora de controle puder ser determinada, esse dado deve ser retirado das análises posteriores, já que ele inflacionará a estimativa de R médio que será usada para estimar o desvio-padrão, representando a precisão intermediária (fornecida pelo aplicativo como *reproducibility*).

Na figura abaixo, podemos observar que muitas médias amostrais, no gráfico da média, estão fora dos limites de controle. Isso não é surpresa, pois as amostras de diferentes pesos foram escolhidas para o experimento, e os limites

de controle são construídos baseados na medida de *reproducibility*.

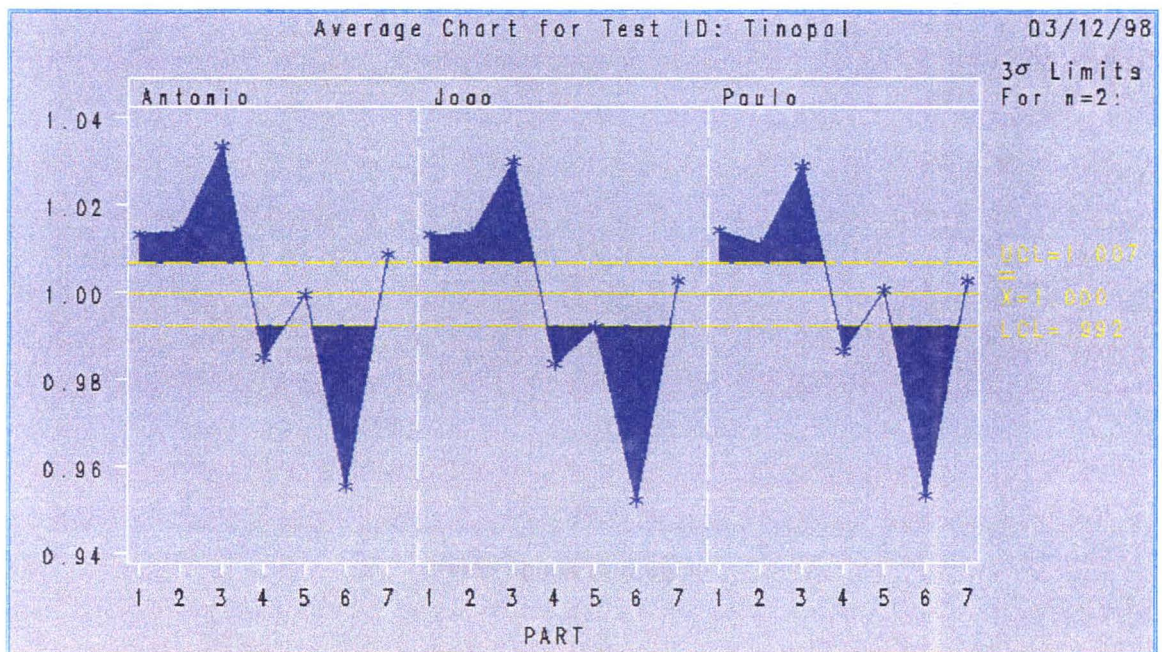


Figura 5. Average Chart.

O padrão de comportamento das médias é muito parecido para os três analistas. Isso indica que o método de medição e os operadores são capazes de discernir produtos com pesos diferentes. Para obter as estimativas dos componentes da variância discutidos acima, escolhe-se a opção *Average / Range Method* no menu *Analysis*, e a saída da análise encontra-se abaixo.

Test ID: Tinopal		Performed By:	
Date:	03/12/98	J&J	
Part No. & Name:		0110963	
Characteristics:		Peso em gramas	
Specification:		0.7 - 1.3	
Gage Name: Balança			
Gage No.: 1245			
Gage Type:			
MEASUREMENT UNIT ANALYSIS		% PROCESS VARIATION	
Repeatability			
EV =	0.0176	% EV =	12.35 %
Reproducibility			
AV =	0.0071	%AV =	4.96 %
Gage R&R			
R&R =	0.0189	% R&R =	13.31 %
Part Variation			
PV =	0.1410	% PV =	99.11 %
Total Variation			
TV =	0.1423		
Results are based upon predicting 5.15 sigma.			
(99.0% of the area under the normal distribution curve)			

A última opção refere-se à opção de análise dos componentes da variância, que usa o método REML do PROC MIXED - SAS para estimar os componentes da variância total. A saída é dada a seguir.

Variance Components Method	
Test ID: Tinopal	
Performed By:	
Date:	03/12/98
J&J	
Part No. & Name: 0110963	
Characteristics: Peso em gramas	
Specification: 0.7 - 1.3	
Gage Name: Balança	
Gage No.: 1245	
Gage Type:	
MEASUREMENT UNIT ANALYSIS	
% PROCESS VARIATION	
Repeatability	EV = 0.0162
% EV =	12.55 %
Reproducibility	AV = 0.0068
% AV =	5.29 %
Part x Condition	IV = 0.0000
% IV =	0.00 %
Gage R&R	R&R = 0.0176
% R&R =	13.62 %
Part Variation	PV = 0.1281
% PV =	99.07 %
Total Variation	
TV =	0.1293
Results are based upon predicting 5.15 sigma.	
(99.0% of the area under the normal distribution curve)	

O modelo utilizado nessa análise estima a interação do analista com a amostra no termo *Part x Condition*. A proporção de variação atribuída à variabilidade *R&R* é 13.62%. Segundo a tabela (Barrentine, 1991), citada no item 3.9 (*Capability* da medida), esse é um valor adequado para *R&R*. Os valores estimados por esse método são muito próximos aos estimados pelo método da média e amplitude. Isso se deve à pouca ou nenhuma interação operador x amostra.

3.11.5 Reprodutibilidade

Estudo Interlaboratorial entre Ciba e Johnson & Johnson. Este exemplo também pode ser utilizado para transferências de métodos entre dois laboratórios.

Um experimento foi planejado para que pudéssemos conhecer as prováveis causas das discrepâncias encontradas entre os resultados Ciba e J&J.

O experimento foi planejado para que partes iguais da mesma amostra fossem analisadas pelas duas empresas e por dois analistas diferentes, dentro de cada empresa, de forma que fosse possível analisar a variância entre amostras, laboratórios e analistas. Neste esquema, temos a estrutura:

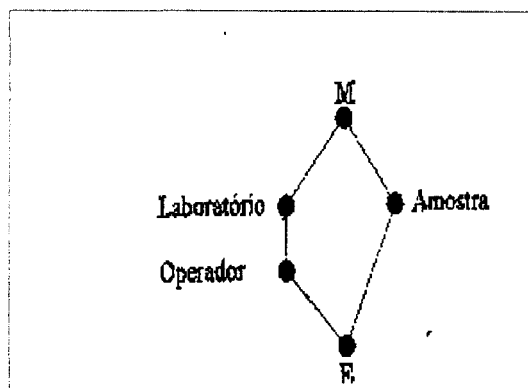


Figura 6. Diagrama do experimento

Onde:

Laboratório e *amostra* são fatores cruzados; o *operador* está embutido em *laboratório* (isto é, para determinar o nível do fator *operador*, é necessário especificar o nível do fator *laboratório*). Conseqüentemente, a *amostra* está cruzada com o fator *operador*, dentro de *laboratório*.

Conforme o diagrama, temos a figura acima, em que uma linha, ligando um fator ao outro, define uma relação de embutimento.

Essa estrutura determina a partição da variação nos *componentes de variância*, fatores que levam à variação total. A variância total é dividida em uma soma cujos componentes são: *operador* (dentro de *laboratório*), *laboratório* e *amostra*.

O experimento é do tipo comumente conhecido como análise *R-R* (*repeatability* - *reproducibility*). Dois tipos de análise são produzidos: um tipo estuda as médias e suas variações, em um modelo dito *fixo*; o outro considera os fatores aleatórios e estuda os componentes da variância.

Os valores médios de $E(1\%/1\text{ cm})$ e os resultados da análise encontram-se abaixo:

Média global:	1111 (dp=1.3)
Média Ciba:	1117 (dp=1.9)
Média Johnson:	1105 (dp=1.9)
Diferença entre Companhias:	12 (dp=2.7)
Diferença entre analistas (Ciba e J&J)	= Zero

Em porcentagens, temos as seguintes influências dos componentes de variância:

64%	= variação entre os lotes
36%	= variação entre Companhias
zero%	= variação entre analistas

A diferença entre médias (JJ e Ciba) é da ordem de 12 unidades. Essa diferença representa, em média, apenas 1.1 % do valor medido, podendo ser considerada desprezível face à grandeza do mesmo.

A variabilidade entre os lotes analisados era esperada, conforme informado pela Ciba, pois essas amostras foram preparadas em laboratório.

Conclusão:

Não foi detectada diferença relevante entre os métodos utilizados.

Sugerimos que a Ciba trabalhe próximo ao valor médio do intervalo por eles especificado (de 1105 a 1181), ou seja, próximo a $E(1\%/1\text{cm}) = 1143$.

As tabelas de análise de variância obtidas, utilizando-se SAS JUMP, estão abaixo:

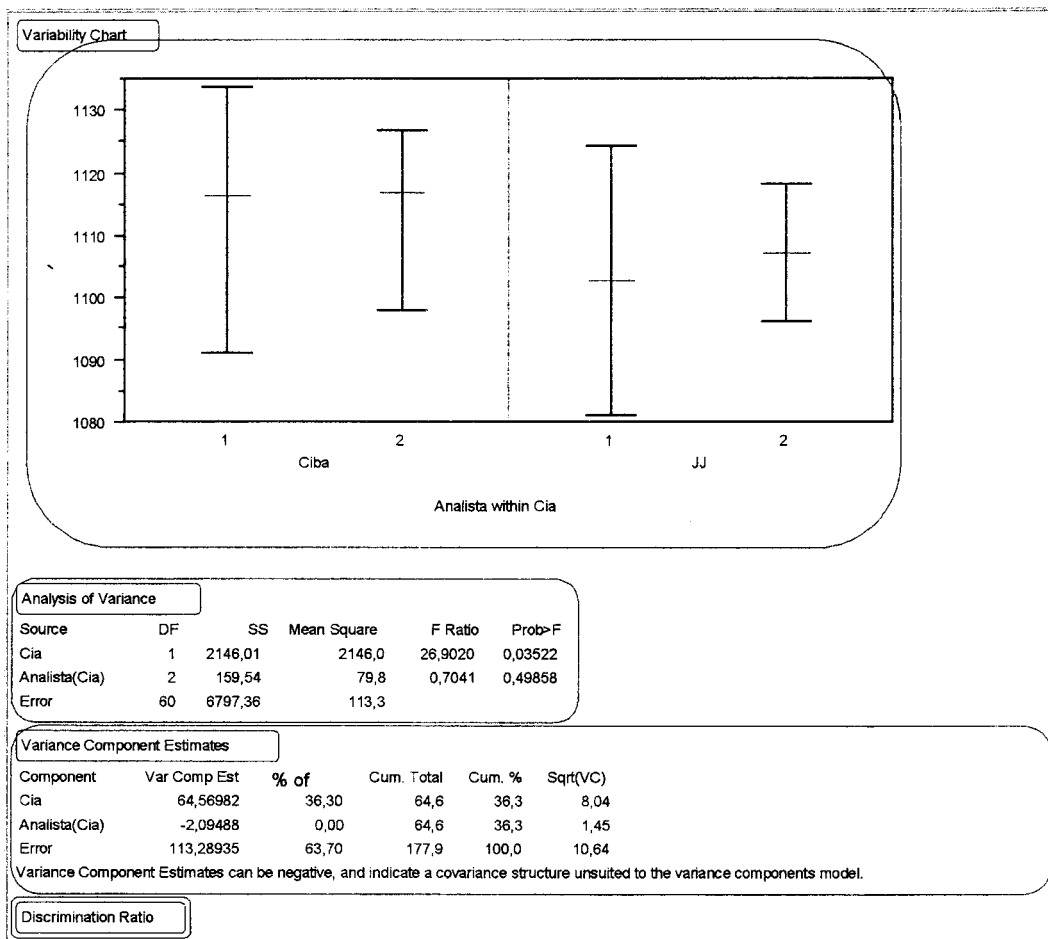


Figura 7. Estudo interlaboratorial

Capítulo 4. Validação de Processos

A validação de processos é o elemento-chave na busca da certeza de que a qualidade está assegurada (FDA, 1987). É o sistema para estabelecer e implementar um procedimento de determinação dos controles requeridos e assegurar conformidade com a especificação.

Atualmente, a validação de processos é considerada uma boa prática para os negócios, porque ajuda a produzir melhores produtos, de forma mais ágil e com a qualidade que o consumidor espera (Elfe, Lahey e Launsby, 1995). A companhia que realmente valida seus processos pode competir efetivamente no mercado, atualmente globalizado e, por isso, muito mais competitivo.

Conduzida e aplicada correta e adequadamente, a validação de processos pode garantir a qualidade do produto, reduzir o índice de recusas e facilitar a solução de problemas relacionados às falhas de processo. Além de ser um requisito do FDA (como será comentado oportunamente), é também considerada uma ferramenta crítica e essencial para o sucesso de qualquer processo produtivo.

Neste capítulo, abordaremos os tipos de validações, o sistema de aplicação, suas etapas, requisitos e citaremos as principais ferramentas para um estudo completo de caracterização ou validação de um processo produtivo.

O ciclo completo de desenvolvimento de um novo produto será apresentado para que a atividade de validação seja perfeitamente visualizada como parte integrante e necessária de qualquer desenvolvimento de um novo processo.

Em seguida, apresentaremos um roteiro de operações-padrão para a atividade de validação, com uma breve discussão de toda a documentação

necessária para registrar a validação, citando as ferramentas estatísticas mais utilizadas para este processo.

4.1. Definição e Objetivo

O FDA (Food and Drug Administration) define a validação de processos como evidência documentada, que garantirá, com alto grau de confiabilidade, que um processo específico produzirá consistentemente produtos de acordo com os atributos de qualidade da especificação pré-definida.

A validação de processo é um sistema que permite estudar e conhecer um processo, definindo os fatores de influência em cada uma de suas etapas, críticas ou não. A partir do conhecimento do processo, podemos controlá-lo e, posteriormente, melhorá-lo (Elfe, Lahey e Launsby, 1995).

4.2. Requisitos do FDA (cGMP)

4.2.1 Histórico

A validação de processo é um requisito do cGMP (*current Good Manufacturing Practices*) para produtos farmacêuticos e aqueles considerados “*medical devices*”. Esse requisito é descrito em “*Regulations for Finished Pharmaceuticals, 21 CFR Parts 210 and 211*”, e em “*Good Manufacturing Practice Regulations for Medical Devices, 21 CFR Part 820*”, e resumido em “*Guidelines on General Principles of Process Validation*” do FDA de maio de 1987.

O FDA passou a exigir tais requisitos em decorrência de fatos negativos acontecidos na indústria, relacionados a “*medical devices*” que apresentaram problemas durante sua utilização, prejudicando o consumidor final.

Em meados de 1970, as exigências eram bem menores e, se um *medical device* era ineficiente em seu processo de produção, os custos dessa ineficiência eram passados para o consumidor. Se havia um problema de processo, as companhias conviviam com o problema, porque simplesmente não se conhecia muito bem o processo. Na década de 80, muita coisa

mudou, a competição aumentou, e a indústria teve de melhorar drasticamente seus produtos do ponto de vista da qualidade e custo; caso contrário, não sobreviveria no mercado globalizado.

Novos temas surgiram nessa época, relacionados à nova realidade que exigia baixo custo de produção e produtos de altíssima qualidade.

Em 1987, o FDA publicou o "*Guidelines on General Principles of Process Validation*".

Em 1990, a expectativa de consumidores de *medical devices* também aumentou. Por exemplo: um portador de marcapasso, que em 1970 estava satisfeito com uma bateria que durava dois anos, agora espera que ela dure, no mínimo, quatro anos.

Antes de 1990, o FDA não podia obrigar uma companhia a recolher seus produtos defeituosos do mercado, a menos que a levasse a julgamento oficial e fosse vencedor. Desde 21 de julho de 1990, foi atribuída maior autoridade ao FDA, conferindo-lhe autoridade suficiente para requerer a retirada do mercado de um produto com problemas.

"Validar o Processo" ou estudar o processo era o primeiro passo para gerenciá-lo, tornando-o mais produtivo, reduzindo custos e tempo de produção, atendendo à expectativa do consumidor, tornando-se assim mais competitivo e sobrevivendo ao novo mercado mais exigente e, adicionalmente, atendendo aos requisitos do FDA.

O FDA espera que as indústrias de *medical devices* adotem a validação de processos como uma prática constante. Muito do trabalho já é feito atualmente, dentro das organizações. Porém, nada é formalizado e bem documentado. Frequentemente as companhias ignoram o trabalho de organizar e registrar todas as etapas de um processo, contemplando-o de A a Z. E assim não podem mostrar a elas próprias, a seus operadores e ao inspetor do FDA que qualidade tem determinado processo e qual seu histórico para poder tirar proveito de experiência passada e obter mais eficiência no futuro.

4.2.2 Conceitos Gerais

O FDA reconhece que, devido à grande variedade existente de produtos médicos, de processos e plantas de manufatura, não é possível estabelecer, em um único documento, todos os elementos de validação que são aplicáveis a processos específicos. Conceitos básicos, entretanto, têm aplicabilidade geral e podem ser seguramente utilizados como um guia,

fornecendo diretrizes para um planejamento adequado de um processo de validação, levando-se em conta a natureza e a complexidade do processo em estudo.

A garantia da qualidade do produto é derivada da atenção cuidadosa de um número de fatores, incluindo a seleção da qualidade dos materiais, planejamento adequado do processo e do produto, controle e testes do processo e do produto final. Devido à complexidade dos produtos, a rotina de testar somente o produto final não é suficiente para garantir a qualidade do produto final.

Os princípios básicos de garantia da qualidade têm como seus principais objetivos a produção de artigos que atendam completamente à expectativa do consumidor. Estes princípios podem ser definidos da seguinte maneira (FDA, 1987):

(1) A qualidade, a segurança e a eficiência devem ser definidas e construídas no produto.

(2) A qualidade não deve ser inspecionada ou testada no produto final

(3) Cada passo do processo de manufatura deve ser controlado para maximizar a probabilidade de que o produto final atenda a todos os requisitos de qualidade especificados.

Exemplos de Requisito do FDA para

(1) **PRODUTOS FARMACÊUTICOS (21 CFR Parts 210 and 211)**

Section 211.100 Written procedures; deviations:

"There shall be written procedures for production and process control designed to assure that the drug product have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess".

Section 211.110 Validation Requirements:

Sampling and testing of in-process materials and drug products.

"...Control procedures shall be established to monitor the output and VALIDATE the performance of those manufacturing process that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product."

(2) **DISPOSITIVOS MÉDICOS (21 CFR Part 820)**

Section 820.5 requires every finished device manufacturer to:

"...prepare and implement a quality assurance program that is appropriate to the specific device manufactured..."

Section 820.3 defines quality assurance as:

"...all activities necessary to verify confidence in the quality of the process used to manufacture a finished device."

Section 820.100 general requirement for process validation:

"Written manufacturing specification and processing procedures shall be established, implemented, and controlled to assure that the device conforms to its original design or any approved in that design".

4.3. Tipos de Validação

A validação pode ocorrer virtualmente em qualquer fase do ciclo de vida do produto; entretanto, existem três tipos específicos que normalmente são definidos pela equipe ou pelas circunstâncias presentes no momento da validação. Os três tipos são:

- Validação prospectiva
- Validação simultânea ou concomitante (*concurrent*)
- Validação retrospectiva.

4.3.1. Validação Prospectiva

A validação prospectiva é conduzida antes da distribuição de um novo produto e inicia-se na fase de desenvolvimento do produto; garante a segurança, a qualidade e a eficiência dos produtos antes que estes sejam liberados para o consumo ou venda. Produções consecutivas aprovadas podem indicar que o processo está sob controle.

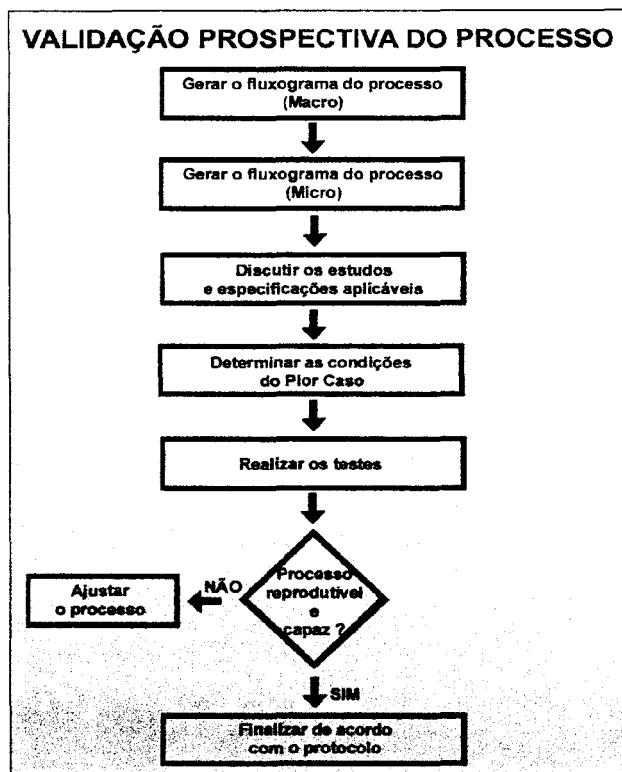


Figura 8. Esquema de validação prospectiva
(Elfe, Lahey e Launsby, 1995)

4.3.2 Validação Simultânea (*concurrent*).

A validação simultânea é realizada paralelamente ao lançamento e distribuição dos produtos. Esse tipo de validação pode ser conduzido em processos novos ou naqueles que sofreram alguma alteração; ela, porém, é mais freqüente em processos que já existem e requerem documentação adicional para definir completamente os parâmetros críticos do processo.

Esse tipo de validação segue basicamente os mesmos passos da validação prospectiva, sendo comum para processos que não são freqüentes, que acontecem de forma intermitente e para aqueles que não requerem testes destrutivos para avaliar se os produtos estão em conformidade com a especificação.

Como os produtos são freqüentemente distribuídos para consumo ou venda durante o processo de validação, esse tipo de validação é considerado o menos favorável para novos processos.

Os processos já existentes e com longa história de sucesso podem ser considerados exceção e entrar nessa categoria de validação.

4.3.3 Validação Retrospectiva.

A validação retrospectiva é aquela conduzida para um processo em que o produto já é de produção normal e, portanto, já distribuído para consumo e venda. Os dados de validação são baseados em testes de controle de qualidade de produções acumuladas ao longo do tempo. Nesse tipo de validação, os dados de lotes previamente produzidos são estatisticamente avaliados para demonstrar o nível de necessidade de controle da qualidade do processo.

Esse é o menos favorável dos tipos de validações, pois, para a maioria dos processos, o histórico dos dados não fornece detalhes suficientes para uma completa avaliação. Além disso, o tratamento estatístico dos dados não garante um sucesso ou reprodutibilidade futura. Contudo, os dados que esse tipo de validação gera podem ser utilizados para fornecer uma visualização das etapas passadas do processo e estabelecimento de novas avaliações para uma validação concomitante ou simultânea.

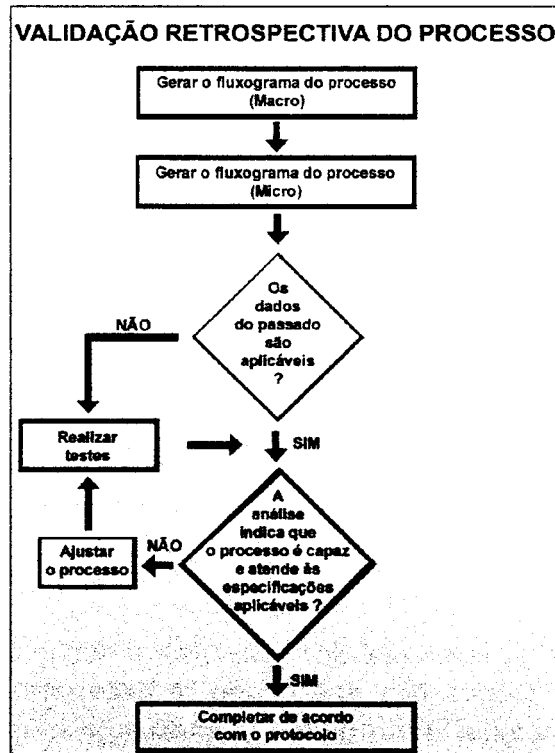


Figura 9. Esquema de validação Retrospectiva
(Elfe, Lahey e Launsby, 1995)

4.4. Estágios de Validação

Quando se fala em validação, a primeira questão que nos vem a mente é: por onde devemos começar?

A validação pode ser realizada em qualquer etapa do ciclo de vida de um produto, e é justamente a época do ciclo de vida do produto que determinará o tipo de validação adequada e as etapas envolvidas.

A validação prospectiva é a validação mais recomendada, por avaliar e garantir qualidade do processo e do produto a ser produzido desde o início do projeto para seu desenvolvimento.

É sobre essa validação que falaremos com mais detalhes, pois ela se inicia juntamente com o projeto, contempla todas as fases de desenvolvimento, implantação do processo e obtenção do produto final. Todas essas etapas serão comentadas em relação a procedimentos, documentação, ferramentas para coleta e análise de dados, e interpretação de resultados para conhecer e otimizar o processo em estudo.

Durante um estudo de validação, todos os fatores que afetam a qualidade do produto devem ser avaliados. Esses fatores podem variar consideravelmente entre diferentes produtos e diferentes tecnologias, mas como regra geral, as seguintes atividades de qualidade servem como uma diretriz para a maioria das situações:

4.4.1 Desenvolvimento do Projeto e o Processo de Validação

Durante a fase de pesquisa e desenvolvimento, o produto desejado deve ser cuidadosamente definido em relação às suas características físicas, químicas e de desempenho. Esses requisitos devem ser definidos em uma especificação que traduza completamente as características de qualidade desejada e a qual será a base para a descrição e controle do produto.

As mudanças durante a fase de desenvolvimento devem ser documentadas para fornecer rastreabilidade, que pode ser útil em etapas futuras.

A utilização final do produto deve ser um fator determinante no desenvolvimento das características e especificações do produto. Todos os aspectos pertinentes ao produto que possam afetar a sua segurança ou eficiência devem ser considerados. Esses aspectos incluem desempenho, confiabilidade e estabilidade.

Os critérios de aceitação devem ser estabelecidos para cada característica, a fim de definir as variações permitidas. Esses limites devem ser expressos em termos facilmente mensuráveis.

A validade da especificação deve ser verificada através de testes e desafios do produto em bases científicas, durante o desenvolvimento e fase inicial de produção. Uma vez que a especificação demonstre aceitabilidade

para traduzir a qualidade do produto, qualquer mudança da especificação deve ser registrada.

A fase de planejamento ou projeto do produto é a fase mais importante do ciclo de vida do produto. A segurança, eficiência de desempenho e confiabilidade do produto são definidas nessa fase. Não importa quanto cuidado seja despendido para produzir um dispositivo, ou quão perfeito seja o programa de GMP; a segurança e eficiência do produto não podem ser aumentadas, a não ser na fase do desenho ou do projeto do produto.

É essencial que parâmetros de controles do processo sejam estabelecidos e implementados durante a fase do projeto para garantir que a segurança, a eficiência e a conformidade com a especificação possam ser medidas e otimizadas na fase de manufatura do produto.

4.4.2 Os Sete Estágios de Desenvolvimento

A totalidade de especialidades e características do produto ou do serviço que lhe confere a capacidade de atender às expectativas de desempenho deve ser construída no produto ou no serviço, e não inspecionada no final da produção.

A competitividade atual nos faz deparar com o desafio de converter projetos de produtos propostos pelo mercado e inovações tecnológicas, em produtos comercializáveis. Esses produtos devem atender às expectativas do consumidor, ser confiáveis, seguros, de alta qualidade e fornecer retorno de investimentos que justifique o seu desenvolvimento.

Os sete estágios de desenvolvimento que serão resumidamente apresentados neste trabalho, descrevem um processo de desenvolvimento em que os objetivos do projeto seguramente serão alcançados.

O desenvolvimento de um produto deve passar por estágios claramente definidos e planejados, que podem variar de um projeto para outro, mas em geral seguem os sete estágios como o exposto abaixo:

Estágio 1	Objetivos e Estratégias
Estágio 2	Definição do Produto
Estágio 3	Projeto do Produto - Construção da especificação
Estágio 4	Avaliação do Projeto – Des. Processo de Manufatura
Estágio 5	Qualificação, Validação, Registro do Produto
Estágio 6	Início de Produção, Aprovação Oficial
Estágio 7	Estoque e Distribuição

Tabela 8. Os sete estágios de desenvolvimento de um processo / produto

Apesar de os estágios serem esquematizados em seqüência, alguns deles podem acontecer simultaneamente. Por exemplo: a função do produto e sua especificação podem ocorrer paralelamente ao desenvolvimento de um processo. Deve haver um equilíbrio consciente na sobreposição dos estágios. Um excesso de sobreposição de estágios pode levar a um planejamento e coordenação inadequados, e pouca sobreposição pode acarretar demora excessiva na conclusão do projeto.

As reuniões dirigidas pelo gerente do projeto, em cada um dos estágios, permitirão auditar o andamento do projeto e definir objetivos à luz da situação dos negócios do momento, orientando novas estratégias e passos a serem seguidos.

Para cada um dos estágios, existem ferramentas específicas e imprescindíveis, e ao longo desse trabalho apresentaremos as ferramentas, o planejamento-chave, a comunicação e as técnicas estatísticas envolvidas.

Estágio 1 - Objetivos e Estratégias

É nesse estágio que objetivos e metas (benefícios ao consumidor e objetivos econômicos) são definidos para toda a equipe envolvida no projeto. Os recursos e estratégias necessários ao trabalho são também definidos nessa fase.

Ferramentas aplicáveis a esse estágio: Diagrama de afinidade, benchmarking, brainstorm, avaliação contextual, análise conjunta, QFD- Fase I.

A tabela abaixo lista as atividades e documentação necessárias a esse estágio.

Nome do documento	Responsável	Objetivo
Metas e estratégias	Líder do projeto	Documentar e comunicar um conjunto detalhado dos objetivos e metas
Desenho da expectativa do produto	Engenheiro do produto	Descrever o desempenho do produto segundo a perspectiva do consumidor e identificar as características que devem ser melhor investigadas.
Delineamento do projeto	Líder do projeto	Programar as atividades e identificar os investimentos, as pessoas e outros recursos necessários para esta fase e para as etapas futuras . Prever os testes pré-clínicos dos novos materiais.

Tabela 9. Estágio 1

Estágio 2 - Definição do Produto

O segundo estágio define as características do produto que atendam às expectativas definidas no estágio 1. As técnicas de pesquisa são conduzidas e definidas para completar a especificação do produto.

Ferramentas aplicáveis a esse estágio: diagrama de afinidade, *brainstorm*, análise conjunta, QFD - Fase I, método de seleção, análise funcional, FMEA e experimentação planejada.

Nome do documento	Responsável	Objetivo
Delineamento da especificação do desempenho	Engenheiro	Descrever as interfaces técnicas do produto e o sistema de testes, as dificuldades a serem contornadas. Os itens que requerem investigações adicionais são identificados.
Aprovação do plano do projeto	Líder do projeto	Programar a atividade e identificar os investimentos, as pessoas e outros recursos necessários à conclusão do projeto.
Delineamento do plano padrão a ser seguido	Engenheiro do produto e Regulatory Affairs	Identificar os padrões internos, nacionais e internacionais a serem seguidos

Tabela 10. Estágio 2

Estágio3 - Projeto do Produto - Construção da especificação

O terceiro estágio inicia-se com a geração de uma especificação de desempenho do produto, que direciona requisitos do projeto (tecnologia, confiabilidade, produtividade entre outras) antes de o produto ser realmente projetado. O projeto do produto é então completamente definido (*hardware* e *software*), analisado e simulado. Antes que os conceitos do projeto sejam definidos, é necessário que eles demonstrem suficiente robustez.

Freqüentemente os conceitos são selecionados em condições ideais ou nominais e, como o projeto é um processo iterativo, a regressão aos estágios iniciais para modificações necessárias deve ser esperada e acomodada.

Ferramentas aplicáveis a esse estágio: QFD - Fase II, FMEA, experimentação planejada e análise funciona

Nome do documento	Responsável	Objetivo
Aprovação da especificação do desempenho	Engenheiro	Descrever os detalhes técnicos do produto, suas interfaces com os outros produtos e os testes do sistema, os requisitos ambientais e conformidade com padrões regulatórios
Aprovação do plano-padrão	Engenheiro do produto e Regulatory Affairs	Esquema para protocolo de validação analítica
Esboçar o produto	Engenheiro	Desenhar o produto em detalhes técnicos suficientes para a construção dos protótipos
Delinear especificação dos materiais envolvidos	Engenheiro do produto	Descrever e definir os requisitos de aceitação para os materiais
Relatar a análise do projeto (incluindo FMEA - Failure Mode and Effect Analysis)	Engenheiro do produto	Documentar, em relatório, os resultados das análises realizadas durante o projeto do produto, incluindo FMEA e revisão dos componentes críticos. Também descrever os aspectos funcionais do projeto
Delinear o plano de garantia da qualidade	Engenheiro da qualidade	Documentar as decisões preliminares nas avaliações de fornecedores e novos processos de aceitação
Delinear o plano de produção	Engenheiro da produção	Documentar as decisões preliminares na identificação do processo de fabricação, definindo os requisitos da planta a ser utilizada
Delinear o plano de validação	Engen. do produto, manufatura e qualidade	Documentar as decisões preliminares na estratégia de validação e testes a serem feitos.
Especificações aprovadas de testes	Engenheiro do produto	Emitir os métodos de testes e os critérios de aceitação

Tabela 11. Estágio 3

Estágio4 - Avaliação do Projeto - Des. Processo de Manufatura

O detalhamento do tempo é fornecido à equipe a fim de que a transferência da tecnologia da engenharia para a manufatura do projeto seja mensurada e planejada. Testes pré-clínicos do produto podem iniciar-se nessa fase. A avaliação do processo é também paralelamente conduzida. Ferramentas aplicáveis a esse estágio: QFD- Fase III, FMEA, experimentação planejada e experimento robusto, análise funcional e cartas de controle.

Nome do documento	Responsável	Objetivo
Especificações aprovadas e delineamento para desenvolvimento e validação do processo	Engenheiro do produto	Documentar a configuração do produto para desenvolver o processo e as atividades da validação
Fluxograma da produção aprovado	Engenheiro da manufatura	Documentar as decisões finais sobre as estratégias do desenvolvimento do processo
Plano da validação aprovada	Engenheiros da manufatura, do produto e da qualidade	Documentar as decisões finais sobre estratégia da validação do processo/produto
Protocolo de validação	Engenheiros da manufatura, do produto e da qualidade	Documentar os procedimentos para comparação do processo, dos componentes e do desempenho do produto com as especificações
Delineamento da produção	Engenheiro da manufatura	Documentar o processo a partir do fluxograma, detalhando os procedimentos da produção em operações da produção
Delineamento da documentação de garantia de qualidade	Engenheiro da qualidade	Documentar os procedimentos da aceitação do processo e do produto

Tabela 12. Estágio 4

Estágio 5 - Qualificação / Validação / Registro do Produto

Este é o mais complexo dos estágios de desenvolvimento de um processo. Diversas atividades acontecem simultaneamente: o desenvolvimento do processo continua associado às avaliações do processo e do produto, que continuam até que ambos possam ser considerados prontos para a validação formal. Os testes da validação para o processo e o produto são concluídos, e as atividades de qualificação são completadas com a validação do processo pelo departamento da qualidade.

Ferramentas aplicáveis a esse estágio: QFD - Fase III, FMEA, experimentação planejada, análise funcional, cartas de controle e análise de capacidade.

Nome do documento	Responsável	Objetivo
Relatório da validação aprovado	Engenheiros da manufatura, do produto e da qualidade	Documentar os resultados dos testes
Documentos e especificações da manufatura aprovados	Engenheiro da manufatura	Documentar todos os procedimentos da manufatura e registrar as operações em fichas de registros da produção
Documentos da qualidade aprovados	Engenheiro da qualidade	Documentar os detalhes dos procedimentos de aceitação da produção e as avaliações dos fornecedores.
Manuais e embalagens aprovados	Especialista do mercado	Garantir que a literatura que acompanha o produto esteja disponível
Aprovação do plano de produção inicial	Líder do projeto	Determinar o plano de produção que atenda ao inventário
Testes clínicos aprovados	Pesquisa dos testes clínicos	Documentar os resultados dos testes clínicos
Plano de educação do usuário (se necessário)	Mercado	Documentar as decisões da promoção do produto e os recursos necessários
Plano promocional aprovado	Mercado	Documentar as decisões da promoção do produto, as estratégias e os recursos necessários
Plano de treinamento da equipe de vendas aprovado	Mercado	Documentar as decisões do treinamento para vendas e os recursos necessários

Tabela 13. Estágio 5

Estágio 6 - Início de Produção - Aprovação Oficial

Neste estágio, é formalizada a transferência da tecnologia do produto e da produção da equipe de desenvolvimento para a equipe de manufatura para a produção normal. A produção deve reter o lote em quarentena, se aprovações de órgãos oficiais ainda estão sendo aguardadas, ou liberá-lo para a venda se o lote estiver em conformidade com as especificações e de acordo com as exigências regulatórias.

Ferramentas aplicáveis a esse estágio: coleta passiva de dados, histogramas, cartas de controle, diagrama de Pareto e estudos de capability.

Nome do documento	Responsável	Objetivo
Portfólio com informações do produto	Mercado	Gerar um boletim do produto com análise de mercado, análise competitiva e descrição técnica do produto
Aprovação dos órgãos regulatórios	Mercado	Garantir conformidade com as exigências governamentais
Relatório do desempenho do produto	Líder do projeto	Documentar e revisar os procedimentos adotados comparando-os com resultados obtidos
Aprovação de todas as pendências necessárias para a liberação e a comercialização	Regulatory Affairs	Documentar as aprovações finais e abrir vendas

Tabela 14. Estágio 6

Estágio 7 - Lançamento e Abertura de Vendas

O último estágio compreende atividades de produção normal, tais como construção de estoque, controle de distribuição e aumento dos níveis de produção. As atividades relacionadas à educação do consumidor e à promoção do produto também aumentam. A aprovação do produto por órgãos oficiais finaliza e formaliza a introdução do novo processo e do novo produto.

Ferramentas aplicáveis a esse estágio: coleta passiva de dados, histogramas, cartas de controle e diagrama de Pareto.

Nome do documento	Responsável	Objetivo
Relatório clínico final	Pesquisador dos testes clínicos	Documentar os resultados clínicos, monitorá-los e rever o desempenho da equipe na determinação e definição do produto
Término e arquivo do portfólio do projeto	Líder do projeto/ Documentação técnica	Transferência da documentação para controle dos documentos técnicos

Tabela 15. Estágio 7

Organização

As equipes de introdução de novos produtos devem ser compostas por pessoas de todas as áreas envolvidas e organizadas em equipe multidisciplinar, que deverá acompanhar o desenvolvimento do projeto desde o seu início.

Essa equipe será responsável pelo projeto do produto, desenvolvimento do processo e sua implementação.

A equipe da validação deverá, além das responsabilidades descritas acima, contemplar a manutenção da validação, incluindo *change control*,

auditorias e revalidação. Essas atividades deverão ser planejadas e documentadas em documentação apropriada, como será descrito no item 4.6.5 . Documentação de Validação.

4.5. Elementos de Validação

O processo completo da validação deve ser baseado em investigação metódica e sistemática. Os quatro blocos principais para a construção do processo da validação são:

Qualificação da instalação (IQ) → Revisão dos equipamentos e utilidades

Qualificação da operação (OQ) → Análise da operação do equipamento

Qualificação do desempenho (PQ) → Desempenho do processo

Validação de processo / produto (PV) → Análise do produto

Os quatro elementos da validação podem ser incluídos em qualquer um dos três tipos de validação definidos acima; entretanto, são mais comumente conduzidos em validações prospectivas e simultâneas.

O escopo de cada um dos quatro elementos do processo da validação é ser uma ferramenta ou um sistema para documentar o processo durante a fase de validação, garantindo a futura aceitabilidade do processo, através do estabelecimento e da documentação de desempenho do processo e produto, com o qual a produção futura deverá ser comparada.

Esses elementos de validação têm a finalidade de fornecer os requisitos básicos para a construção ou o desenvolvimento de programas pertinentes ao processo, tais como:

Programas de manutenção preventiva, calibração, alterações de processo ou de equipamento (definidas na literatura como "*change control*"), treinamentos, auditorias e controle de documentação. Esses programas são utilizados para garantir que o equipamento, o processo e os procedimentos que especificam o processo, sejam mantidos no mesmo estado de controle de quando o processo e o produto foram inicialmente validados.

A definição para cada elemento segue abaixo.

4.5.1 Qualificação da Instalação / QI

A qualificação da instalação estabelece que o equipamento / componentes do sistema e suas limitações de desempenho estão de acordo com o especificado. É nessa fase que se estabelece a garantia de que o equipamento completo está instalado e conectado às utilidades apropriadas, de acordo com as necessidades de manufatura.

Essa fase é considerada a fase da documentação da qualificação em que o desenho do equipamento, suas especificações e dados de fabricação e instalação serão documentados. A IQ inclui documentação de instalação para verificar a compra, os materiais, a instrumentação e os componentes de engenharia.

4.5.2 Qualificação da Operação / QO

A qualificação da operação estabelece confiança em que os equipamentos do processo e seus sistemas auxiliares, definidos na qualificação da instalação, são capazes de operar consistentemente dentro dos limites especificados.

A OQ é considerada a fase de teste da qualificação em que a função do equipamento é avaliada em relação ao especificado para o processo, simulando a fase de produção.

4.5.3 Qualificação do Desempenho do Processo / QP

A qualificação do desempenho do processo estabelece confiança em que o processo é efetivo e reprodutível.

A QP é mais freqüentemente empregada para utilidades consideradas críticas e que exigem um longo teste para garantir que o sistema opere dentro dos limites do projetado sobre toda a faixa de condições de operação. Um exemplo desse tipo de estudo é a avaliação da água para o sistema de injeção. Os testes da qualidade da água usualmente se estendem por 30-45 dias após o término do QO. Na fase QP, deverá se estender por, no mínimo, um ano para garantir que mudanças no fornecimento da água e nas condições ambientais não afetem a qualidade do desempenho de todo o sistema.

4.5.4 Validação do Processo e Produto / VP

A validação do produto estabelece confiança através de testes apropriados em que o produto, acabado e produzido por um processo específico, atende a todos os requisitos especificados para seu desempenho e segurança.

Em outras palavras: a validação deve demonstrar o desempenho do processo de manufatura, que é o responsável pela variabilidade nas características do produto. A identificação dos parâmetros críticos do processo, seu controle e a demonstração de que um produto é manufaturado de forma reprodutível e dentro da especificação pelo processo contemplado, através da avaliação das características críticas do produto, fornecem evidência para conclusão dessa etapa.

Importante lembrar que a validação da metodologia analítica, que avaliará parâmetros do processo e do produto, devem ser também validadas de acordo com os requisitos descritos no capítulo 3.

A validação da limpeza e, se aplicável, da sanitização também deve estar devidamente desenvolvida e concluída para o processo contemplado.

4.6. Documentação de Validação

Dois dos mais críticos aspectos da definição de validação são o estabelecimento da evidência documentada de que o processo e o produto atendem consistentemente às especificações pré-definidas. Para atender a esse importante requisito (descrito na seção 820.75 do QSR- FDA, 1998), é necessário gerar a documentação de validação. Esta é fundamental e deve ser escrita e organizada de tal maneira que a validação ocorra de forma lógica e rápida.

Protocolos, planos, procedimentos, especificações, registros de produção, fichas, relatórios devem ser escritos de forma clara e assinados pela equipe de validação.

O plano de validação de uma unidade, chamado de plano-mestre, deve ser escrito antes do trabalho ser iniciado.

A documentação de uma validação deve incluir:

4.6.1 Plano-Mestre (MP)

Quando o compromisso da validação abrange áreas extensas de processos complexos, deve-se organizar os objetivos e os compromissos da validação em um plano-mestre, que fornecerá toda a estrutura do trabalho a ser realizado.

O plano-mestre pode incluir o processo e os produtos de uma planta inteira ou pode contemplar um único processo. O escopo desse documento não é crítico em relação à sua definição; é crítico, sim, no sentido de identificar os sistemas a serem validados, os testes a serem conduzidos e o desempenho esperado para os sistemas em avaliação. Todas as atividades e as responsabilidades devem estar descritas nesse documento, incluindo detalhes da programação das atividades, métodos, softwares e de todo o processo da validação. Os exemplos podem ser facilmente encontrados na literatura (Carol DeSain, 1994).

4.6.2 Protocolo

O protocolo da validação contém todo o planejamento do trabalho, os detalhes específicos do projeto e a documentação requerida para cada fase da validação, para cada parte do equipamento do processo contemplado. O protocolo deve conter também o critério de aceitação (predeterminado na especificação) a ser utilizado como critério de sucesso da validação.

Os requisitos para protocolos, de acordo com a fase da validação, encontram-se em detalhes no Procedimento de Operação Padrão, item 4.6.4. B.

Como regra, qualquer mudança subsequente deverá ser assinada por toda a equipe da validação.

4.6.3 Relatório

Como todo o trabalho da validação é feito de acordo com o descrito no protocolo, os registros do processo podem ser anexados ao protocolo. A conclusão final dos estudos da validação, os resultados e os dados relevantes devem ser sumariados em um relatório que deve incluir a disposição do equipamento ou processo e produto. Qualquer indicação ou condição específica para o processo avaliado deve ser incluído no procedimento da operação padrão para o equipamento ou processo avaliado.

O relatório deve incluir:

- Título, designação e descrição do objeto da validação.
- Resultados do trabalho da validação.
- Avaliação baseada no critério de aceitação e a disposição final do produto obtido.

- Requisitos a serem incluídos no respectivo Procedimento de Operação Padrão.
- Assinaturas da aprovação pelos responsáveis (pesquisa, engenharia, fábrica e qualidade).

O relatório deve também incluir a justificativa de desvios ocorridos durante a execução do protocolo da validação.

4.6.4 Procedimento de Operação Padrão para Validação / POP

Devido à grande diversidade de produtos e processos relacionados à produção de medicamentos e dispositivos médicos, é difícil escrever um procedimento que seja completamente adequado a qualquer tipo de processo. O que se pretende neste trabalho, é expor um procedimento padronizado que deverá ser redefinido de acordo com as necessidades de cada companhia e de cada processo, detalhando melhor alguns passos ou excluindo aqueles que não se aplicam a determinado processo.

Em linhas gerais, os princípios e procedimentos para a validação devem seguir a seguinte estrutura de organização como a definida no POP abaixo.

Objetivo

O objetivo deste documento é fornecer diretrizes para o processo da validação de equipamentos, processos e produtos de uma empresa específica, digamos, a companhia XXX.

Alcance

Estas diretrizes se aplicam a equipamentos e processos novos e já existentes da fábrica XXX. Todos os procedimentos da validação serão conduzidos pelo departamento interno da qualidade, ou conduzidos por terceiros devidamente contratados e aprovados.

Definições

Qualificação da instalação - Estabelece a confiança em que os equipamentos de processo e as utilidades auxiliares são capazes de operar consistentemente dentro dos limites e tolerâncias estabelecidos.

Qualificação do desempenho do processo - Estabelece confiança em que o processo é eficiente e reprodutivo.

Qualificação do desempenho do produto - Estabelece confiança, através de testes específicos, em que o produto final produzido por determinado processo atende a todos os requisitos especificados.

Validação prospectiva - Validação conduzida antes da distribuição de um novo produto ou da melhoria de um produto já existente, cuja modificação afeta suas características de qualidade.

Validação retrospectiva - Validação do processo de um produto já distribuído. É feita, tomando como base os dados acumulados ao longo do tempo.

Validação - Estabelece evidência documentada de que um processo produza, satisfatoriamente, produtos que atendam à especificação quanto aos requisitos de qualidade.

Protocolo de validação - Planejamento escrito, estabelecendo como a validação será conduzida, incluindo parâmetros a serem seguidos, características do produto, equipamentos de produção, decisões a serem tomadas em relação a critérios do sucesso da validação e disponibilização do produto obtido.

Pior caso (*worst case*) - Conjunto de condições do processo, contemplando os limites inferior e superior e outras circunstâncias, incluindo aquelas que, dentro do Procedimento de Operação Padrão para o processo em estudo, apresentam chance de falhas quando comparadas às condições ideais. Essas condições não conduzem necessariamente à falhas do processo.

Relatório de validação - Relatório documentando todo o procedimento realmente executado, seus resultados e conclusões.

Método

A . Validação Simultânea

Antes de qualquer protocolo de validação ser escrito, é essencial que:

- As especificações do sistema, subsistemas e componentes do processo tenham sido definidas e aprovadas
- FMEA tenha sido concluído e documentado para processos e produto
- A análise de risco tenha sido conduzida
- O controle do projeto tenha sido documentado e esteja sob controle
- A necessidade de testes pré-clínicos e clínicos esteja sendo avaliada e executada quando aplicável
- O treinamento dos operadores tenha sido executado e documentado.
- Os procedimentos da calibração e manutenção estejam disponíveis e em execução
- A descrição detalhada dos equipamentos e dispositivos dos testes esteja disponível
- Os procedimentos de amostragem estejam documentados
- Os procedimentos e métodos dos testes tenham sido validados e considerados adequados
- Os procedimentos e as instruções das operações para todas as máquinas estejam disponíveis e controlados
- Os testes com base estatística e científica tenham sido conduzidos para identificar fatores críticos que possam afetar o desempenho do processo.

Todos os itens acima devem estar documentados e disponíveis em formato facilmente recuperável.

B. Validação Retrospectiva

A validação retrospectiva consistirá no exame da qualificação da instalação dos equipamentos, dados de controle em processo, testes do produto final, reclamações da praça e outras informações que sejam consideradas relevantes.

Os dados devem ser estatisticamente avaliados. Se o processo estiver operando em condições estatisticamente controladas, deve-se avaliar sua variabilidade e compará-la com o objetivo especificado. Nesse tipo de validação, é essencial que os registros de características-chave do processo estejam disponíveis em detalhes (tempo, temperatura, umidade, *set-up* dos equipamentos, etc.). Em linhas gerais, essa validação segue os mesmos passos da validação prospectiva.

C. Validação Prospectiva

A validação prospectiva incluirá todas as considerações que devem ser feitas antes de um novo produto ser introduzido no mercado, ou quando existe uma mudança relevante do processo que possa afetar a identidade ou uniformidade do produto.

D. Elementos que devem ser contemplados

Equipamento: Qualificação da instalação.

Processo: Qualificação do desempenho.

Produto: Qualificação do desempenho/validação.

D.1 - Equipamento: Qualificação da Instalação / IQ

Inclui:

- *Desenhos / descrições dos equipamentos, incluindo modelo e número de série*
- *Certificação da instalação*
- *Procedimento de sanitização (se aplicável)*
- *Procedimento de Operação Padrão*
- *Manutenção preventiva e calibração (se aplicável)*
- *Inspeções de segurança*
- *Instruções para set-up*
- *Testes de especificação*
- *Lista de peças de reposição e periodicidade de substituição*
- *Validação de limpeza (se aplicável)*

O equipamento deve funcionar em condições que simulem a operação normal de produção, incluindo as condições definidas como "pior caso". Os resultados devem confirmar que o equipamento e os sistemas auxiliares sejam capazes de operar consistentemente dentro das especificações estabelecidas.

O protocolo a ser escrito para QI do equipamento deve conter as seguintes seções:

- *Objetivo*
- *Descrição do equipamento / sistema*
- *Testes de caracterização e qualificação*
- *Manutenção / calibração / limpeza do equipamento*
- *CrITÉrios de sucesso (devem se atingidos antes de prosseguir)*
- *Resultados e análises*
- *Conclusões*

D.2 - Processo: Qualificação da Operação e do Desempenho - QO e QP

Recomenda-se construir um fluxograma macro do processo e descrever brevemente como a validação contemplada será conduzida para garantir, como resultado, um produto conforme a especificação preestabelecida.

Os seguintes itens devem ser referenciados:

- Treinamento de operadores e seleção de procedimentos
- Procedimentos de Operação Padrão para o equipamento
- Desenhos e especificações de engenharia
- Especificações de matérias-primas
- Registros de controle de qualidade das matérias-primas
- Características de qualidade (resultados esperados)

Deve-se conduzir experimentos para caracterizar fatores importantes que afetam o desempenho do processo em estudo. Neste caso, deve-se salientar a necessidade da utilização das ferramentas como QFD, experimentação planejada, FMEA, etc.

A determinação das condições de pior caso, dentro do intervalo especificado, deve ser conduzida; resultados para, no mínimo, três lotes de produção devem ser registrados. A definição do que será considerado o pior e o melhor caso e quais resultados serão considerados como critério de sucesso devem ser definidos pela equipe de validação.

O protocolo a ser escrito para QO e QP do processo deve conter as seguintes seções:

- Objetivo
- Definição do processo e fluxograma
- Definição das respostas e fatores-chave obtidos de estudos de laboratório ou outros estudos (identificação das melhores condições de processo)
- Coleta de dados nas piores condições
- Análise planejada / controle de processo
- Revalidação

- Resultados esperados ou critérios de sucesso (devem ser atingidos antes de prosseguir)
- Resultados obtidos
- Conclusões e assinaturas de aprovação

D.3 - Produto: Qualificação/Validação do Processo / VP

A validação do processo, através da avaliação do produto obtido, deverá incluir testes de desempenho, simulando condições normais da utilização do produto. Deve-se utilizar produtos que tenham sido produzidos em equipamento qualificado e processo já validado.

A validação do processo, através da avaliação do produto obtido, deve incluir:

- Revisão de especificação de produto
- Revisão de métodos de testes para simular utilização
- Número de amostras, número de lotes a serem testados
- Análise dos resultados

O protocolo a ser escrito para validação do processo (VP) deverá conter:

- Objetivos
- Revisão de especificações e métodos relacionados ao teste
- Testes a serem efetuados.
- Resultados e análises
- Conclusões e assinaturas de aprovação

4.6.5 Manutenção da Validação

Cada uma das atividades descritas abaixo servirá para manter o plano-mestre atualizado, e a equipe de validação decidirá se registros pertinentes a atividades de manutenção devem fazer parte dos adendos do plano-mestre, do relatório ou da qualificação de equipamentos.

Uma vez que o sistema, produto ou parte de um equipamento tenha sido validado dentro do ciclo de desenvolvimento do produto, a manutenção da validação pode requerer três atividades adicionais que serão descritas a seguir.

A. Alteração de Parâmetros (change control)

Depois de concluída a validação, qualquer alteração aplicada ao processo, equipamento, software, materiais inicialmente utilizados, procedimentos de limpeza, etc., deve ser registrada e avaliada quanto ao seu efeito na validação atual.

É necessário definir um “Sistema de Alterações no Processo”, chamado na literatura de *Change Control System*, com a finalidade de registrar e monitorar todos os parâmetros do processo e suas alterações ao longo do tempo. Esse item é de responsabilidade da qualidade, da manufatura e, se necessário, da pesquisa e do registro do produto.

A alteração dos parâmetros pode ocorrer e ser ou não necessária a revalidação; a equipe deve decidir, avaliando o impacto da mudança como exposto acima.

B. Revisão Periódica da Qualidade

A revisão periódica da qualidade é um instrumento para checar retrospectivamente a qualidade dos parâmetros relevantes do processo em um certo período de tempo (por exemplo, em um ano). A revisão periódica da qualidade não é um elemento de validação direta, mas em relação ao processo de validação existente, torna possível determinar quanto um produto pode ser ainda considerado validado ou quanto uma revalidação é necessária.

Para essa atividade os seguintes documentos devem ser considerados:

- Todos os dados quantitativos dos produtos já liberados.
- Dados de controle do processo.
- Reanálises, recusas, índice de rejeições.
- Reclamações da praça.
- Resultados da estabilidade.
- Desvios e alterações do processo.
- Desvios em resultados de testes ou em procedimentos de monitoramento.

Essa atividade é de responsabilidade das mesmas pessoas que aprovaram o relatório da validação.

C. Revalidação

Uma vez validado, o sistema necessitará de um programa de manutenção preventiva que garanta consistentemente o mesmo desempenho do processo originalmente validado. A revalidação deve ser conduzida toda vez que ocorrer uma mudança significativa na embalagem, formulação, equipamento, processo ou características do produto.

Mudança em fornecedor de matéria-prima pode, eventualmente requerer validação. Cartas de controle ou outros tipos de análise de dados são de grande ajuda para determinar se a revalidação é requerida.

Os sistemas de manutenção da validação, acima descritos, fornecerão subsídios para essa decisão, que deve ser tomada pela equipe de aprovação do relatório.

4.7. Ferramentas para Validação

Na definição dos sete estágios de desenvolvimento do projeto, citamos as ferramentas aplicáveis a cada estágio para que o produto final atenda aos requisitos do consumidor e, conseqüentemente, torne-se um produto competitivo, atendendo às expectativas da companhia que o fabrica.

Existem muitas ferramentas disponíveis, porque muitos são os objetivos a serem alcançados e muitas as etapas a serem cumpridas em desenvolvimento e validação de um processo. O esquema abaixo resume os estágios para validação do processo e as ferramentas consideradas imprescindíveis para a conclusão satisfatória do projeto.

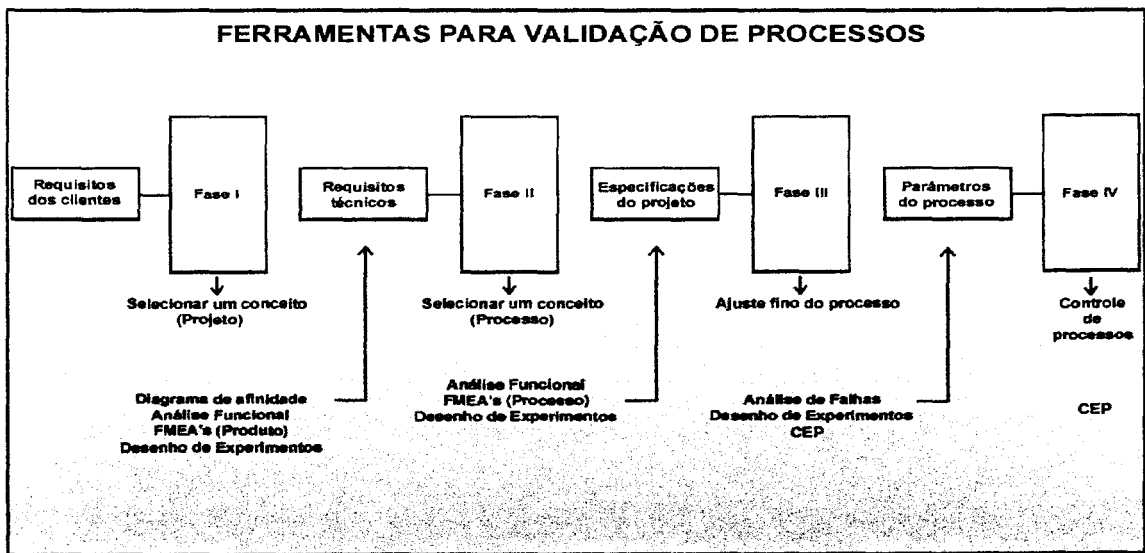


Figura 10. Ferramentas para validação de processos
(Elfe, Lahey e Launsby, 1995)

Sendo:

CEP = Controle estatístico de processo, e

FMEA = *Failure Mode and Effect Analysis*

Capítulo 5. Comentários / Conclusões

A qualidade, como ferramenta de boas práticas de negócios, tem sua base nos princípios da validação. A caracterização do sistema de medidas e a sua validação são procedimentos imprescindíveis para avaliar a qualidade da informação oriunda de um processo. Para sistemas de medições cujo processo exige metodologia químico-analítica, a validação é um processo constante que se inicia antes de um instrumental analítico ser instalado e continua até que o método tenha sido validado e transferido.

O processo todo de caracterização, qualificação e validação de sistema analítico é trabalhoso e requer investimento de tempo. Mas a não-validação do sistema analítico pode significar perda de tempo e recursos. Assim, a validação do sistema de medição analítica é um processo que permite utilizar os recursos do laboratório da forma mais adequada e produtiva possível.

Dentro do conceito de que a qualidade deve ser construída no produto desde o início de seu desenvolvimento, e sendo os métodos analíticos a ferramenta que irá medir esse processo, a necessidade da validação analítica é incontestável.

A equipe de desenvolvimento do produto, incluindo todos os departamentos envolvidos, como já exposto acima, deve entender Qualidade como boa prática para o negócio e aplicar seus princípios em todo o processo, tendo como base os elementos da validação e os requisitos FDA. Somente quando a qualidade que se inicia nos laboratório também se estende para o chão de fábrica, escritórios, áreas de manutenção e todas as demais áreas envolvidas, ela se torna realmente *Good Business Practice*.

A validação é a ferramenta pelo qual os sistemas e processos são testados para garantir que funcionem reprodutivamente dentro do esperado.

Deixamos o “testar o produto final”, para buscar e definir o nível de excelência de produção, garantindo que todas as etapas do processo de manufatura estão sob controle. Isso permite melhoria de processo, diminuição ou eliminação de não-conformidades e retrabalhos. Quando conduzida adequadamente, a validação propiciará conhecimento do processo e do produto, que resultará em maior produtividade e lucros, entre outros ganhos, tais como: maior envolvimento dos empregados, menor custo de manutenção e menos paradas de máquinas.

Referências Bibliográficas

1. Barrentine, L. B. (1991): *Concepts for R&R Studies*. Milwaukee, WI: ASQC Quality Press.
2. RJ Bopp et al (1994): *Development and Validation of Liquid Chromatographic Assays for the Regulatory Control of Pharmaceuticals. Pharmaceutical and Biomedical Applications of Liquid Chromatography* : 315-344, Eds. Pergamon / Elsevier, Tarrytown, NY.
3. Bicknell, B. A, Bicknell, K.D. (1995): *The Road Map to Repeatable Success – Using QFD to Implement Change*, CRC Press, Boca Raton, FL.
4. Box, George E.P., Hunter, William G., and Hunter, Stuart J. (1978): *Statistics for Experimenters*. New York, John Wiley and Sons.
5. Cassidy, R. , Janoski, M.(1992). *Is your calibration curve linear ?* LC—GC 10 (9):692-696.
6. Clarke, G.S.(1994): *The validation of analytical methods for drug substances and drug products in UK pharmaceutical laboratories*. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* 12 (5): 643-652.
7. *Code of Federal Regulations, Title 21* (General Services Administration, Washington, DC), parts 211.165 (e) e 211.194(a) (2).
8. Czitrom, Veronica, Spagon, P.D. 1997: *Statistical Case Studies for Industrial Process Improvement*, Philadelphia, U.S. A.
9. *Device Good Manufacturing Practices Manual* (January 1985), FDA, CDRH, HFZ220, 5th Edition, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857.
10. DeSain, C. , Sutton, C.V. (1994): *Validation for Medical Device and Diagnostic Manufacturers*, Interphan Press, Inc, Buffalo Grove, IL, USA.
11. Dixon, W.J. (March 1953): *Processing Data for Outliers*. *Biometrics*: 74-88.
12. Donawa, M.E (1998): *Process Validation, Medical Devices Manual*, Rome.

13. Elfe, A. E., Lahey, J.P., Launsby, G.R., (1995): **Process Validation for Business Success**, Launsby Consulting, 2167 North Academy Blvd, Colorado Springs, Colorado.
14. FDA System Suitability Workshop (June 1997), Nutley, NJ.
15. Furman, W. B., Layloff, T. P. and Tetzlaff, R. F. (1994). *Validation of computerized liquid chromatographic systems*. J. AOAC Int. 77 (5): 1314-1318.
16. **Guidelines on General Principles of Process Validation** (May 1987). Center for Drugs and Biologics and Center for Devices and Radiological Health, Food and Drugs Administration, Medical Device Good Manufacturing Practices Manual, FDA 91-4179.
17. Green, M. J. (1996): *A practical guide to analytical method validation*. Analytical Chemistry News & Features 68 (May 1): 305A-309A.
18. **Guideline for Submitting Samples and Analytical Data For Methods Validation** Feb (1987), US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, USA.
19. Hart, H. I. and Berger, W.R (1986): *Statistical Process Control- A Guide for Implementation*: Milwaukee, NY: ASQC Quality Press.
20. Huber, L. (1994): **Good Laboratory Practice and Current Good Manufacturing Practice**, Copyright Hewlett-Packard Company, Germany.
21. Inman, E.L.; Frischman, J.K., et al (June 1987): *General Method Validation Guidelines for Pharmaceutical Samples*. Journal of Chromatographic Sc. 25: 252-256.
22. John, Peter W.M. (1990): **Statistical Methods in Engineering and Quality Assurance**. New York: John Wiley and Sons, Inc.
23. J.W. Dolan, (1997): LC-GC 15 (3): 240-244.
24. Kuwahara, Steven S. (1998): **Quality Systems and GMP Regulations for Device Manufacturers : A Practical Guide to U.S., European, and ISO Requirements**, ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin, U.S.A.

25. Karnes, H. T., Shiu, G. and Shah, V. P. (1991) *Validation of Bioanalytical Methods*. *Pharmaceutical Research* 8 (4): 421-6.
26. Layloff, T. and Motise, P. (1992). *Selection and validation of legal reference methods of analysis for pharmaceutical products in the U.S.*. *Pharmaceutical Technology* (September):122-132.
27. Maxwell, W. and Sweeney, J. (September 1994): *Applying the validation timeline to HPLC system validation*. *LC/GC* 12 (9): 678-82.
28. Montgomery, Douglas C. (1991): *Design and Analysis of Experiments*, Third edition. New York: John Wiley and Sons, Inc.
29. Montgomery, Douglas C. (1996): *Introduction to Statistical Quality Control*, third edition. New York: John Wiley and Sons, Inc.
30. Mulholland, M.; Waterhouse, J. (1987): *Development and Evaluation of an automated procedure for the ruggedness testing of Chromatographic Conditions in High Performance Liquid Chromatography*, *Journal of Chromatography* 395: 539-551, Elsevier Science Publisher B.V., Amsterdam.
31. *Preproduction Quality Assurance Planning* (September 1989): Recommendations for Medical Device Manufacturers, U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Rockville, Maryland 20857.
32. Planck, R.L. and Burman, J.P. (1946): *Biometrika* 33:305.
33. Paul, W. L., (March 1991): *USP perspectives on analytical methods validation*. *Pharmaceutical Technology* pp 130-141.
34. Quattrocchi, O. A., Andrizzi, S. A. (1992). *Introducción a la HPLC- Aplicación y Práctica*. Artes Gráficas Farro, S A Argentina.
35. "Regulations; Proposed Revisions; Request for Comments; Proposed Rule", November 23, 1993, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 21 CFR Part 820, *Medical Device Good Manufacturing Practices Manual*.
36. *Reviewer guidance, validation of chromatographic methods* (1994). Center for Drug Evaluation and Research, FDA.

37. Riley and T.W. Rosanke (1996): *Statistical Parameters and Analytical Figures of Merit 1. Development and Validation of Analytical Methods*, C.M., Eds. Oxford, UK, Pergamon Press.
38. Riley and T.W. Rosanke (1996): *Progress in Pharmaceutical and Biomedical Analysis. Development and Validation of Analytical Methods 3*. Eds. Pergamon / Elsevier, Tarrytown, NY.
39. Ryan, Thomas P. (1989): *Statistical Methods for Quality Improvement*, John Wiley and Sons, Inc.
40. Sahni, Ashweni; Larsen, C.L. (July, 1996): *Meeting FDA Process Validation Requirements*. Medical Device & Diagnostic Magazine.
41. SAS. The SAS Institute, Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina 27513.
42. Schrock, M. Edward and Lefevre, H. L. (1998): *The Good and the Bad News About Quality* : Milwaukee, NY and Basel: ASQC.
43. Shah, V.P. et al (1991): *Analytical Methods Validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies*. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 16 (4): 249-255.
44. Stamatis, D. H. (1995): *Failure Mode and Effect Analysis*, ASQS Quality Press, Milwaukee, WI.
45. Szepesi, G., Gazdag, M. and Mihalyf, K. (1989): *Selection of High-Performance Liquid Chromatographic Methods in Pharmaceutical Analysis*. Journal of Chromatography 464: 265-278.
46. Swartz, Me. E. and Krull, I. S. (1997). *Analytical Method Development and Validation*. LC-GC 15 (6): 534-540 , (9): 842-845 , (12): 1122-1129.
47. Swartz, M. E. (1991): *Method development and selectivity control for small molecule pharmaceutical separations by CE*. J. Liq. Chrom 14: 923.
48. Text on Validation of Analytical Procedures (Mar1995): *Federal Register* 60 (40): 11260-11262 .
49. United States Pharmacopeia XXII (1990), United States Pharmacopeia

Convention Rockville, MD, Section <905>: 1617-1619, Section <1225>: 1710-1712

50. United States Pharmacopeia XXIII (1995), United States Pharmacopeia Convention Rockville, MD, Section <621>:1776-1777, Section <1225>:1982 – 1984.
51. *Validation of Analytical Procedures* (1994): ICH Harmonised Tripartite Guideline International. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use. Geneva (March).
52. *Validation of Analytical Procedure :Methodology* (1996): ICH Harmonised Tripartite Guideline International. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use. Geneva (November).
53. *Validation of Chromatographic Methods* (1994): Center for Drug Evaluation and Research, Reviewer Guidance, US Government Printing Office 615-023-1302:02757.
54. Virlichie, J. L. and Ayache, A (1995): *A ruggedness test and its application for HPLC validation*. S. T. P. Pharma Pratiques 5 (1): 49-60.
55. Youden, W.J. and Steiner, E.H. (1975): *Statistical Manual of the Association of Official Analytical Chemists*, Washington ,D.C.
56. Young, P.L. and Gorenstein, M.V. (1994): LC-GC 12 (11): 832-838

Índice Remissivo

A

Adequabilidade do Sistema	14, 23, 40, 43
Análise estatística	34
Analito	35, 36, 37, 40
ANOVA	30, 32, 33

B

Bias	35
blocos	87

C

<i>Calibração</i>	14, 20, 29, 87, 95, 97
Capability	83, 85
Características De Validação	23
Cartas De Controle	15, 82, 83, 85, 86
Coefficiente De Correlação	28

D

Diretrizes ICH	38
Diretrizes especificadas pela USP	22

E

Elementos de validação	70, 87
Erro Aleatório	29, 30, 31, 32
Erro Sistemático	29, 30, 31
Especificidade	23, 35, 46
Estabilidade	15, 76, 102
Estágios De Validação	75
Experimentação Planejada	79, 80, 82, 83, 98

F

Fator de Capacidade	43
Ferramentas	98, 103
Ferramentas	103
FMEA	79, 80, 81, 82, 83, 94, 98

G

GMP	19, 76
<i>Guidelines</i>	68, 69

I

Influências	65
Interação	30, 32, 63

L

Limite de Detecção	36, 37
Linearidade	21, 27, 47

M

Manutenção Preventiva	20, 87, 102
<i>Medical Devices</i>	68, 69
Metodologia Analítica	15, 89
<i>Modelo</i>	63, 65, 96

P

Pareto	85, 86
Precisão	21, 23, 24, 27, 29, 30, 31, 32, 37, 38, 42, 44, 47, 58, 60
Precisão Intermediária	29
Procedimento Experimental	48
Prospectiva	72, 73, 75, 93, 95, 96
Protocolo	45, 47, 82, 91, 94
Protocolo De Validação	45, 47, 48, 94

Q

QFD	78, 79, 80, 82, 83, 98
Qualificação	18, 19, 20, 21, 40, 83, 88, 89, 95, 97, 100, 104
<i>Quantificação</i>	23, 36, 37, 45

R

<i>Range</i>	31, 33
Recuperação	26, 27
Regressão	28, 80
Relatório De Validação	49
Repetibilidade	21, 29, 32, 42, 47

Reprodutibilidade	24, 29, 30, 32, 38, 40, 44, 74
Requisitos Legais	17
Retrospectiva	72, 73, 93, 95
Revalidação	49, 99, 102
Robustez	24, 38, 47, 80
Ruído	14, 37

S

Seletividade	24, 35, 47
Sensibilidade	21, 24, 36
Simultânea	73
Sistema De Medidas	14, 104

T

Tendenciosidade	35
-----------------	----

V

Validação de limpeza	97
Validação Do Processo	82, 99
Variabilidade Do Processo	14
Variância	30, 33, 61, 62, 64, 65, 66
Worst Case	94

W